

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Odontología

Departamento de Estomatología II

Máster Universitario en Ciencias Odontológicas



**UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID**

**“CAMBIOS PERFILOMÉTRICOS Y VOLUMÉTRICOS EN CRESTAS
ÓSEAS RESIDUALES TRAS REGENERACIÓN ÓSEA GUIADA MEDIANTE
DOS TIPOS DE MEMBRANAS REABSORBIBLES.
ESTUDIO EXPERIMENTAL *IN VIVO*.”**

AUTOR

Francesco Di Leone

TUTOR

Margarita Iniesta Albentosa

AGRADECIMIENTOS.

En primer lugar quiero nombrar a mi directora de proyecto la Dra. Margarita Iniesta Albentosa por haberme guiado durante todo el desarrollo del estudio, por las explicaciones y todo lo que me ha enseñado a lo largo de la redacción del trabajo, por su disponibilidad y paciencia incondicionadas y por la dedicación completa durante todo este tiempo.

Quiero agradecer a Riccardo Di Raimondo por haberme apoyado durante todo este tiempo, por su colaboración constante a lo largo de todo el proyecto y por su disponibilidad total. Por haber estado siempre presente durante toda la realización del trabajo y por haberme enseñado tanto sobre el tema del presente proyecto de investigación.

Quiero nombrar también a Javier Sanz Esporrín por haber realizado excelentemente toda la parte de estadística y por haberme enseñado muchos conceptos fundamentales para la redacción y la comprensión del proyecto.

Quiero agradecer a todos los componentes del equipo de investigación de la sección de Periodoncia de la Universidad Complutense de Madrid por la competencia y la calidad con la que han realizado todas las actividades clínicas del proyecto.

Finalmente quiero agradecer al profesorado de la sección de Periodoncia por haberme brindado la posibilidad de participar a este proyecto de investigación.

A Todos, gracias.



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID. Facultad de Odontología

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER
VISTO BUENO DEL TUTOR
MASTER OFICIAL EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS

El profesor/a tutor

Nombre y apellidos:

MARGARITA INIESTA ALBENTOSA

del alumno/a

Nombre y apellidos

FRANCESCO DI LEONE

encuadrado en la línea de investigación

Eficacia de protocolos quirúrgicos y regenerativos en Implantología.

DA EL VISTO BUENO

para que el Trabajo de Fin de Máster titulado

"Cambios perfilométricos y volumétricos en crestas óseas residuales tras regeneración ósea guiada mediante dos tipos de membranas reabsorbibles. Estudio experimental *in vivo*."

sea admitido para su defensa ante Tribunal.

En Madrid, a 3 de Septiembre de 2018.

Fdo: el profesor/a

El presente Visto Bueno se debe acompañar del Trabajo de Investigación en formato electrónico y tres copias en papel



MÁSTER EN: CIENCIAS ODONTOLÓGICAS

COMPROMISO DEONTOLÓGICO PARA LA ELABORACIÓN, REDACCIÓN Y POSIBLE PUBLICACIÓN DEL TRABAJO DE FIN DE MÁSTER (TFM)

CENTRO: Facultad de Odontología

ESTUDIANTE DE MÁSTER: Francesco Di Leone

TUTOR/ES DEL TFM: Margarita Iniesta Albentosa

TÍTULO DEL TFM: “Cambios perfilométricos y volumétricos en crestas óseas residuales tras regeneración ósea guiada mediante dos tipos de membranas reabsorbibles. Estudio experimental *in vivo*.”

FECHA DE PRIMERA MATRÍCULA: 18-07-2017

FECHA DE SEGUNDA MATRÍCULA (en caso de producirse):

1. Objeto

El presente documento constituye un compromiso entre el estudiante matriculado en el Máster en Ciencias Odontológicas y su Tutor/es y en el que se fijan las funciones de supervisión del citado trabajo de fin de máster (TFM), los derechos y obligaciones del estudiante y de su/s profesor/es tutor/es del TFM y en donde se especifican el procedimiento de resolución de potenciales conflictos, así como los aspectos relativos a los derechos de propiedad intelectual o industrial que se puedan generar durante el desarrollo de su TFM.

2. Colaboración mutua

El/los tutor/es del TFM y el autor del mismo, en el ámbito de las funciones que a cada uno corresponden, se comprometen a establecer unas condiciones de colaboración que permitan la realización de este trabajo y, finalmente, su defensa de acuerdo con los procedimientos y los plazos que estén establecidos al respecto en la normativa vigente.

3. Normativa



Los firmantes del presente compromiso declaran conocer la normativa vigente reguladora para la realización y defensa de los TFM y aceptan las disposiciones contenidas en la misma.

4. Obligaciones del estudiante de Máster

- Elaborar, consensuado con el/los Tutor/es del TFM un cronograma detallado de trabajo que abarque el tiempo total de realización del mismo hasta su lectura.
- Informar regularmente al Tutor/es del TFM de la evolución de su trabajo, los problemas que se le planteen durante su desarrollo y los resultados obtenidos.
- Seguir las indicaciones que, sobre la realización y seguimiento de las actividades formativas y la labor de investigación, le hagan su tutor/es del TFM.
- Velar por el correcto uso de las instalaciones y materiales que se le faciliten por parte de la Universidad Complutense con el objeto de llevar a cabo su actividad de trabajo, estudio e investigación.

5. Obligaciones del tutor/es del TFM

- Supervisar las actividades formativas que desarrolle el estudiante; así como desempeñar todas las funciones que le sean propias, desde el momento de la aceptación de la tutorización hasta su defensa pública.
- Facilitar al estudiante la orientación y el asesoramiento que necesite.

6. Buenas prácticas

El estudiante y el tutor/es del TFM se comprometen a seguir, en todo momento, prácticas de trabajo seguras, conforme a la legislación actual, incluida la adopción de medidas necesarias en materia de salud, seguridad y prevención de riesgos laborales.

También se comprometen a evitar la copia total o parcial no autorizada de una obra ajena presentándola como propia tanto en el TFM como en las obras o los documentos literarios, científicos o artísticos que se generen como resultado del mismo. Para tal, el estudiante firmará la Declaración de No Plagio del ANEXO I, que será incluido como primera página de su TFM.

7. Procedimiento de resolución de conflictos académicos

En el caso de producirse algún conflicto derivado del incumplimiento de alguno de los extremos a los que se extiende el presente compromiso a lo largo del desarrollo de su TFM, incluyéndose la posibilidad de modificación del nombramiento del tutor/es, la coordinación del máster buscará una solución consensuada que pueda ser aceptada por las partes en conflicto. En ningún caso el estudiante podrá cambiar de



Tutor directamente sin informar a su antiguo Tutor y sin solicitarlo oficialmente a la Coordinación del Máster.

En el caso de que el conflicto persista se gestionará según lo previsto en el SGIC de la memoria verificada.

8. Confidencialidad

El estudiante que desarrolla un TFM dentro de un Grupo de Investigación de la Universidad Complutense, o en una investigación propia del Tutor, que tenga ya una trayectoria demostrada, o utilizando datos de una empresa/organismo o entidad ajenos a la Universidad Complutense de Madrid, se compromete a mantener en secreto todos los datos e informaciones de carácter confidencial que el Tutor/es del TFM o de cualquier otro miembro del equipo investigador en que esté integrado le proporcionen así como a emplear la información obtenida, exclusivamente, en la realización de su TFM.

Asimismo, el estudiante no revelará ni transferirá a terceros, ni siquiera en los casos de cambio en la tutela del TFM, información del trabajo, ni materiales producto de la investigación, propia o del grupo, en que haya participado sin haber obtenido, de forma expresa y por escrito, la autorización correspondiente del anterior Tutor del TFM.

9. Propiedad intelectual e industrial

Cuando la aportación pueda ser considerada original o sustancial el estudiante que ha elaborado el TFM será reconocido como cotitular de los derechos de propiedad intelectual o industrial que le pudieran corresponder de acuerdo con la legislación vigente.

10. Periodo de Vigencia



Este compromiso entrará en vigor en el momento de su firma y finalizará por alguno de los siguientes supuestos:

- Cuando el estudiante haya defendido su TFM.
- Cuando el estudiante sea dado de baja en el Máster en el que fue admitido.
- Cuando el estudiante haya presentado renuncia escrita a continuar su TFM.
- En caso de incumplimiento de alguna de las cláusulas previstas en el presente documento o en la normativa reguladora de los Estudios de Posgrado de la Universidad Complutense.

La superación académica por parte del estudiante no supone la pérdida de los derechos y obligaciones intelectuales que marque la Ley de Propiedad Intelectual para ambas partes, por lo que mantendrá los derechos de propiedad intelectual sobre su trabajo, pero seguirá obligado por el compromiso de confidencialidad respecto a los proyectos e información inédita del tutor.



Firmado en Madrid, a 3 de Septiembre de 2018

<p>El estudiante de Máster: Francesco Di Leone</p> <p>Fdo.: </p>	<p>El Tutor/es: Margarita Iniesta Albentosa</p> <p>Fdo.: </p>
--	--

SR. COORDINADOR DEL MÁSTER EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS

ANEXO I: DECLARACIÓN DE NO PLAGIO



D./Dña. Francesco Di Leone con NIF AS9738896, estudiante de Máster en la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid en el curso 2017 - 2018, como autor/a del trabajo de fin de máster titulado “Cambios perfilométricos y volumétricos en crestas óseas residuales tras regeneración ósea guiada mediante dos tipos de membranas reabsorbibles. Estudio experimental *in vivo*.” y presentado para la obtención del título correspondiente, cuyo/s tutor/ es/son: Margarita Iniesta Albentosa.

DECLARO QUE:

El trabajo de fin de máster que presento está elaborado por mí y es original. No copio, ni utilizo ideas, formulaciones, citas integrales e ilustraciones de cualquier obra, artículo, memoria, o documento (en versión impresa o electrónica), sin mencionar de forma clara y estricta su origen, tanto en el cuerpo del texto como en la bibliografía. Así mismo declaro que los datos son veraces y que no he hecho uso de información no autorizada de cualquier fuente escrita de otra persona o de cualquier otra fuente. De igual manera, soy plenamente consciente de que el hecho de no respetar estos extremos es objeto de sanciones universitarias y/o de otro orden.

En Madrid, a 3 de Septiembre de 2018

Fdo.:

Esta DECLARACIÓN debe ser insertada en primera página de todos los trabajos fin de máster conducentes a la obtención del Título.

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	10
1. PERIODONTITIS: DEFINICIÓN, MECANISMO ETIOPATOGÉNICO Y PREVALENCIA	10
2. IMPLANTES DENTALES	10
3. REGENERACIÓN ÓSEA GUIADA.....	11
3.1. <i>Eficacia de la regeneración ósea guiada</i>	12
3.2. <i>Uso de membranas</i>	12
3.3. <i>Materiales de injerto óseo</i>	13
4. MÉTODOS DE MEDICIÓN VOLUMÉTRICA TISULAR.....	13
4.1. <i>Precisión de los escáneres</i>	14
5. JUSTIFICACIÓN	15
6. OBJETIVO	16
6.1. <i>Hipótesis</i>	16
MATERIAL Y MÉTODO	16
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	16
2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA	17
3. VISITAS DEL ESTUDIO	17
4. PROCESADO DE LOS MODELOS.....	20
4.1. <i>Escaneado de modelos</i>	20
4.2. <i>Mediciones lineales: perfilometría horizontal</i>	20
4.3. <i>Mediciones volumétricas</i>	21
5. VARIABLES DEL ESTUDIO	21
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	22
RESULTADOS	23
1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.	23
2. ANÁLISIS PERFILOMÉTRICO	23
2.1. <i>Análisis intragrupo</i>	23
2.2. <i>Análisis intergrupo. 4 semanas de cicatrización</i>	24
2.3. <i>Análisis intergrupo. 12 semanas de cicatrización</i>	26
2.4. <i>Estratificación por segmento coronal, medio y apical</i>	28
2.5. <i>Análisis en función de la posición del defecto</i>	29
3. ANÁLISIS VOLUMÉTRICO.....	29
3.1 <i>análisis intergrupo: área</i>	29
3.2. <i>Análisis intergrupo: volumen</i>	30
3.3. <i>Análisis en función de la posición del defecto</i>	31
3.3.1 Área.....	31
3.3.2 Volumen.....	31
DISCUSIÓN.....	31
CONCLUSIONES.....	39
ANEXOS	40
TABLAS	40
<i>Perfilometría</i>	40
<i>Volumetría</i>	48
FIGURAS	50
BIBLIOGRAFÍA.....	53

INTRODUCCIÓN

1. PERIODONTITIS: DEFINICIÓN, MECANISMO ETIOPATOGÉNICO Y PREVALENCIA

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria, crónica de origen infecciosa causada por una microbiota polimicrobiana que, en los sujetos susceptibles, lleva, en su fase avanzada, a la pérdida de los tejidos de sostén dentarios y finalmente a la de los dientes.

La periodontitis es una patología crónica, compleja y de naturaleza multifactorial en cuya patogénesis están involucradas las bacterias periodontales y la respuesta inmune del paciente. La respuesta inflamatoria de la encía y posteriormente la del huésped, tiene un papel crucial en el desarrollo de la periodontitis, siendo la inflamación gingival la responsable de una “disbiosis” entre la microbiota periodontal y la respuesta inmune de los sujetos, y son también los factores determinantes de la instauración y progresión de la periodontitis.

Datos, de estudios recientes, confirman que la enfermedad periodontal es un trastorno con una alta prevalencia. En un estudio de Eke y cols. de 2012 realizado sobre una muestra de 3743 estadounidenses con una edad superior a los 30 años, el 47% de sujetos fue diagnosticado como periodontitis, siendo el 80% de los casos entre severo y moderado (Eke et al., 2012). En un estudio transversal publicado en 2016 por Carasol y cols. (Carasol et al., 2016) se evaluó el estado periodontal de 5130 trabajadores españoles de edades comprendidas entre 25 y 55 años. El 38.4% de la población estudiada presentó bolsas periodontales ≥ 4 mm (Índice Periodontal Comunitario ≥ 3). El 13.7% y el 7.7% de los sujetos incluidos en el estudio presentaron una pérdida de inserción de 4-5 mm y ≥ 6 mm, respectivamente.

La periodontitis es una patología destructiva que, en sus estadios avanzados, puede llevar a la pérdida de los dientes afectados, provocando un edentulismo parcial o completo que requiere soluciones protésicas aptas para devolver la estética y función al sistema estomatognático de los pacientes afectados. Entre estas soluciones se encuentran los implantes dentales.

2. IMPLANTES DENTALES

La rehabilitación protésica de pacientes, parcialmente o totalmente edéntulos, mediante implantes dentales representa un tratamiento odontológico habitual cuya predictibilidad ha sido ampliamente descrita en la literatura, siendo su tasa de supervivencia superior al 90% después de 10 años desde su colocación (Moraschini et al., 2015), (Pjetursson et al., 2012).

A pesar de los avances en las tecnologías de fabricación de los implantes dentales y de las nuevas superficies que permiten alcanzar altos grados de osteointegración en periodos de tiempo reducidos, una cantidad suficiente de hueso alveolar sigue siendo, hoy en día, una condición indispensable y necesaria para la colocación óptima de los mismos y para garantizar un pronóstico a largo plazo en términos de estética, función y salud periimplantaria (Sanz et al., 2017).

La colocación tridimensional final de los implantes dentales está determinada por la posición más adecuada de la prótesis desde un punto de vista estético y funcional, por esta razón, no es infrecuente encontrarse en situaciones clínicas en las que el volumen de hueso alveolar disponible no corresponda con el necesario para la colocación óptima de los mismos (Benic and Hämmerle, 2014).

3. *REGENERACIÓN ÓSEA GUIADA*

Está demostrado, en modelos animales experimentales y en modelos humanos, que el reborde alveolar, tras la extracción dentaria, sufre una reducción en anchura y en altura que puede impedir la correcta colocación de los implantes dentales en su posición ideal (Araujo and Lindhe, 2005), (Araujo and Lindhe, 2009), (Vignoletti et al., 2012), (Van der Weijden et al., 2009), (Schropp et al., 2003).

Entre las técnicas más empleadas para restablecer el volumen óseo perdido se encuentra la “Regeneración Ósea Guiada” (ROG). La ROG es una técnica quirúrgica cuya finalidad es la regeneración ósea de defectos del reborde alveolar de tipo horizontales, verticales o combinados mediante el uso de una membrana con el fin de excluir los tejidos blandos y permitir que las células con capacidad osteogénica procedentes del periostio, del endostio y de la medula ósea promuevan la regeneración tisular (Dahlin et al., 1988).

La regeneración ósea guiada puede ser clasificada según el criterio temporal en:

- 1) Abordaje simultaneo (*one step procedure*), donde se realiza la regeneración ósea en la misma cirugía de colocación de los implantes. Es una técnica que se reserva para los casos en que el defecto es predominantemente horizontal y es posible obtener una estabilidad primaria adecuada.
- 2) Abordaje en dos etapas (*staged procedure*), que se compone de dos cirugías. Una primera de regeneración ósea, seguida por una segunda de colocación de implantes, tras un periodo de cicatrización entre 2 y 6 meses.

3.1. EFICACIA DE LA REGENERACIÓN ÓSEA GUIADA

La eficacia de la ROG en defectos horizontales en términos de supervivencia a largo plazo de los implantes colocados en áreas regeneradas ha sido demostrada en revisiones sistemáticas recientes.

Kuchler y von Arx, en una revisión sistemática publicada en 2014, demostraron la predictibilidad de la regeneración ósea guiada en la reconstrucción de rebordes anterosuperiores atróficos. Las tasas de supervivencia para los implantes colocados simultáneamente fueron del 100%, mientras que en el caso del procedimiento en dos etapas fue del 96.8% (Kuchler and von Arx, 2014).

En 2015, Sanz-Sanchez y cols. reportaron tasas de supervivencia superiores al 95% para implantes colocados en rebordes regenerados independientemente del tipo de abordaje (Sanz-Sanchez et al., 2015).

3.2. USO DE MEMBRANAS

La ROG realizada con membranas y materiales de injerto óseo es la técnica más difundida y con mayor base científica (Benic and Hammerle, 2014).

Las membranas barreras empleadas en la regeneración periodontal se pueden clasificar principalmente en reabsorbibles y no reabsorbibles:

- 1) *Membranas no reabsorbibles*: En la ROG las membranas no reabsorbibles más empleadas son las de politetrafluoroetileno expandido (e-PTFE), y suelen estar reforzadas con una malla de titanio para garantizar una mayor resistencia y un menor hundimiento, lo que se traduce clínicamente en una mayor estabilidad del injerto subyacente.

2) *Membranas reabsorbibles*: Dependiendo de su origen, estas membranas se pueden clasificar en naturales (compuestas por colágeno de tipo I y III) o sintéticas (compuestas por polímeros sintéticos como el ácido poliláctico o polietilenglicol). Este tipo de membranas tienen la ventaja de presentar menor morbilidad y mejor respuesta a la exposición oral respecto a las no reabsorbibles, sin embargo presentan poca resistencia al hundimiento a diferencia de las de e-PTFE (Hurzeler et al., 1997).

Por lo tanto, en la ROG mediante membranas reabsorbibles resulta necesario aplicar algún material de injerto óseo para mantener el espacio por debajo de las mismas y garantizar la formación de un coagulo sanguíneo estable y la sucesiva proliferación de las células con potencial osteogénico (Sanz-Sanchez et al., 2015), (Benic and Hämmerle, 2014), (Sanz and Vignoletti, 2015).

3.3. MATERIALES DE INJERTO ÓSEO

Los materiales de injerto óseo se pueden clasificar en función de su origen en:

1.) *Injertos autólogos*: Derivan del mismo paciente en el que son aplicados y han sido considerados durante muchos años el *gold estándar* en la regeneración ósea guiada por sus propiedades biológicas. Sin embargo, la morbilidad que supone su obtención, la escasa cantidad disponible y las tasas de absorción poco predecibles han contribuido al desarrollo de sustitutos óseos de diferente naturaleza (Cordaro et al., 2002).

2.) *Xenoinjertos*: Proviene de especies diferentes. Los sustitutos óseos deben cumplir con una serie de requisitos: deben ser biocompatibles, tener propiedades osteoconductoras, mantener el espacio necesario para la regeneración ósea y ser sustituidos finalmente por el tejido óseo del huésped. Los xenoinjertos de origen bovino son los más empleados en la regeneración ósea guiada de defectos horizontales, y en combinación con las membranas reabsorbibles representan actualmente el *gold estándar* de esta terapia (Sanz-Sanchez et al., 2015).

3.) *Alloinjertos*: Proviene de individuos diferentes, pero de la misma especie.

4.) *Aloplásticos*: De origen sintético.

4. MÉTODOS DE MEDICIÓN VOLUMÉTRICA TISULAR

La histología tisular se considera como la prueba *gold estándar* para valorar el éxito en la terapia regenerativa en los tejidos periimplantarios y periodontales. Sin embargo, no es una prueba viable

en estudios clínicos por evidentes razones éticas y biológicas. A pesar de ser considerada como necesaria para la corroboración de la regeneración periodontal, tiene el inconveniente de representar únicamente secciones determinadas de cortes histológicos siendo incapaz de detectar el proceso global de curación en la totalidad del reborde alveolar (Sanz-Martin et al., 2017).

Hoy en día, con el desarrollo de la tecnología digital los escáneres ópticos tridimensionales son de gran ayuda para la medición del contorno de los tejidos blandos y duros en conjunto (y no separadamente como en el caso del micro CT o del nano CT) en distintos momentos. Su uso permite averiguar los cambios perfilométricos y volumétricos que se producen tras varios tipos de intervenciones quirúrgicas, como la ROG, mediante la superposición de un modelo virtual estereolitográfico obtenido al comienzo del estudio, con modelos obtenidos en momentos sucesivos.

4.1. PRECISIÓN DE LOS ESCÁNERES

Windisch en 2007 demostró la precisión de un método de medición óptica 3D (Cerec 3®) comparado con una máquina de medición de coordenadas en la medición volumétrica de modelos físicos, para observar los cambios producidos después de la regeneración ósea en defectos alveolares. El escáner óptico resultó un método preciso con una diferencia media del 1.5% y una mínima desviación estándar (+/- 0,5%) (Windisch et al., 2007). La precisión de los escáneres intraorales también ha sido demostrada en un estudio *in vitro* en el cual las impresiones digitales resultaron, en cuanto a precisión, similares a las realizadas con materiales de impresión convencionales, y resultaron más precisas que las impresiones con poliésteres (Ender and Mehl, 2011).

Las mediciones realizadas sobre modelos estereolitográficos digitales presentan una serie de ventajas:

- Aumentan la precisión de las medidas lineales de los tejidos blandos (recesiones gingivales y altura de la papila interdental) respecto a las mediciones intraorales o a los modelos de escayola mediante sonda periodontal convencional, resultando en una mejor reproducibilidad y en una menor variabilidad intraoperador e interoperador (Schneider et al., 2014).
- Permiten mover en tres dimensiones el área de interés y obtener la magnificación que más interesa al investigador.

- Es posible realizar las mediciones varias veces y sin necesidad de la presencia física del paciente obteniendo datos precisos tanto lineales cuanto volumétricos.

Y una serie de desventajas, como:

- El alto coste de los aparatos.
- La amplia curva de aprendizaje por parte del profesional.
- La dificultad para alcanzar zonas de difícil acceso, especialmente en los segmentos posteriores de la cavidad oral.
- En el caso de la tecnología empleada en este estudio, la imposibilidad de diferenciar entre tejidos duros y blandos

5. JUSTIFICACIÓN

El desarrollo de sistemas de análisis de imagen digital se considera útil para valorar los cambios producidos en el volumen de los tejidos regenerados tras ROG. Sin embargo, presenta la limitación de no poder detectar la cicatrización a nivel del tejido óseo, como ocurre en la histología. Por lo tanto, se puede considerar que la combinación entre estas dos herramientas de diagnóstico podría tener utilidad para estudiar el comportamiento de materiales de injerto óseo combinados con membranas barrera en términos de cambios volumétricos, para conocer la cicatrización que ocurre a nivel de los tejidos blandos; y en términos histológicos para la evaluación de su efectivo potencial regenerativo.

Un estudio que incluya la combinación entre volumetría e histología por lo tanto podría permitir encontrar relaciones directas entre los resultados de ambas pruebas, pudiendo llegar a considerar la volumetría como una prueba diagnóstica fiable para la evaluación de la regeneración ósea real en estudios humanos, donde actualmente queda descartado el uso de pruebas histológicas.

Por esta razón, el protocolo del estudio experimental descrito en el presente trabajo incluye una parte dedicada al estudio de los cambios volumétricos que ocurren en los tejidos blandos aquí reportada y una segunda parte dedicada a la histología cuyos resultados serán descritos y analizados en un trabajo posterior.

6. OBJETIVO

El objetivo de la presente investigación experimental *in vivo* (modelo animal) es examinar los cambios volumétricos y lineales que se producen en el reborde alveolar atrófico, a las 12 y a las 4 semanas tras la regeneración ósea guiada en dehiscencias óseas periimplantarias, realizada simultáneamente a la colocación de implantes dentales, mediante la utilización de tres combinaciones diferentes de membranas y biomateriales:

- a) Injerto óseo bovino desmineralizado (Bio - Oss® Geistlich, Wolhusen, Suiza) con una membrana reabsorbible de origen sintético (GUIDOR® Sunstar Americas, Inc, Suiza): **Test (T)**.
- b) Bio - Oss® con una membrana de colágeno porcino reabsorbible (BioGide® Geistlich, Wolhusen, Suiza): **Control positivo (C +)**.
- c) Sólo membrana GUIDOR®: **Control negativo (C -)**.

6.1. HIPÓTESIS

- **Hipótesis nula:** Las tres combinaciones de materiales evaluados en la experimentación ofrecerán resultados similares en términos de cambios volumétricos y lineales en el reborde edéntulo en dos momentos diferentes (12 y 4 semanas), tras la regeneración ósea guiada de defectos periimplantarios de tipo horizontal simultáneamente a la colocación de implantes dentales.
- **Hipótesis alternativa:** El uso de las combinaciones de materiales test y control positivos proporcionará una mayor regeneración ósea, valorada en términos de ganancias volumétricas y lineales mayores, respecto al control negativo.

MATERIAL Y MÉTODO

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se diseñó un estudio experimental *in vivo* a boca partida. El protocolo de investigación, con código “PQ07_A09” fue aprobado por el comité ético del Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón.

2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Para la realización del estudio, fueron reclutados ocho perros jóvenes de raza *Beagle*. A cada animal le fue asignado un nombre y un código de identificación de cuatro cifras numéricas.

Criterios de inclusión:

- Edad comprendida entre 1 y 2 años.
- Peso entre 10 y 15 kg.

Criterios de exclusión:

- Que presentasen alguna patología sistémica.

3. VISITAS DEL ESTUDIO

El estudio se realizó durante un plazo de 20 semanas. **Fig 1.**

Al tratarse de un estudio a boca partida, cada mandíbula canina fue dividida imaginariamente en dos hemiarcadas en función del tiempo de cicatrización transcurrido desde las cirugías regenerativas hasta el sacrificio de los animales creando así dos grupos:

- 12 semanas de cicatrización
- 4 semanas de cicatrización

3.1. ALEATORIZACIÓN Y OCULTACIÓN DE LA SECUENCIA.

Se calculó una secuencia de aleatorización para asignar el orden en el que tenía que ser operada cada hemiarcada, estableciéndose así los grupos de las 12 semanas de cicatrización y de las 4 semanas de cicatrización.

También se calculó una secuencia de aleatorización que asignaba una de las tres combinaciones de materiales de regeneración a cada uno de los defectos óseos creados. La asignación de la intervención se guardó en sobres sellados, y sólo les fue revelado a los operadores una vez que los implantes estaban colocados.

3.2. SEMANA 1

Antes del comienzo del acto quirúrgico fueron obtenidas unas impresiones de la mandíbula de cada animal de estudio con el fin de fabricar una cubeta individual para la obtención de los modelos de estudios en las semanas 8, 16 y 20.

Tras la anestesia general de los perros, se realizaron las extracciones de la raíz mesial del primer molar (M1m), la raíz mesial del cuarto premolar (P4m), la raíz distal del tercer premolar (P3d) y el segundo premolar (P2). En las raíces residuales se realizó una pulpotomía, y se aplicó una capa de hidróxido de calcio (Dycal®, Dentsply, York, EEUU) como recubrimiento pulpar directo.

Fig. 2 a, b, c, d, e.

A continuación, se levantó un colgajo mucoperióstico y en la cortical vestibular de los alveolos post-extracción se crearon tres defectos óseos de tipo horizontal de un tamaño de 10 mm apico-coronal, 10 mm mesio-distal y 5 mm vestíbulo-lingual para la inducción de un reborde alveolar atrófico mediante fresas de Lindemann y abundante irrigación. Los tres defectos fueron denominados “A”, “B” y “C” en función de su posición en la hemimandíbula correspondiente, desde la posición más mesial a la más distal.

Posteriormente, se obtuvo un cierre de la herida quirúrgica por primera intención mediante suturas reabsorbibles (Vicryl® 4.0, Johnson e Johnson, ST-Stevens-Woluwe, Bélgica).

3.3. SEMANA 8

Tras la anestesia general de los animales se tomaron impresiones con silicona pesada y fluida (Elite HD +, Zhermack, Verona, Italia) mediante técnica de doble mezcla y cubeta individual.

En la hemimandíbula operada en la semana 1, tras colocar dos implantes por cada defecto (Dentium ® 2,5 x 9 mm, Seúl, Corea), se creó una dehiscencia periimplantaria similar por cada implante medida con una sonda periodontal. Posteriormente se realizó la regeneración ósea guiada, utilizando en cada defecto una de las tres combinaciones de materiales del estudio asignada de manera aleatoria:

Test : Bio - Oss ® + GUIDOR®;

Control + : Bio - Oss® + BioGide ®;

Control - : GUIDOR® sin sustituto óseo.

Esta hemiarcada representaría el grupo de cicatrización a las 12 semanas.

Una vez aseguradas las membranas mediante pin metálicos se procedió a suturar el colgajo mediante suturas reabsorbibles en ambos lados de la mandíbula. **Fig. 3 a, b, c, d.**

En el lado contralateral al operado en la semana 1, se realizaron las extracciones de los mismos dientes contralaterales y se crearon los defectos óseos en la tabla vestibular correspondiente.

3.4. SEMANA 16

Antes del comienzo del procedimiento quirúrgico se tomaron impresiones mediante la misma técnica explicada para la semana 8.

En el lado contralateral al operado en la visita anterior, se realizó la cirugía de implantes y la regeneración ósea guiada en el lado contralateral, representando así la cicatrización a las 4 semanas. Se colocaron los implantes en cada uno de los defectos y se regeneraron mediante el mismo procedimiento descrito en la semana 8.

3.5. SEMANA 20

Antes del sacrificio de los animales se tomaron impresiones con la misma técnica descrita anteriormente. Se realizó la eutanasia de los animales mediante una dosis de Sodio-Pentothal® (Dolethal, Vetoquinol, Francia) y fueron perfundidos a través de las arterias carótidas con una solución de formaldehído al 4%. Los bloques de tejidos fueron diseccionados y preparados para el posterior análisis histológico.

4. PROCESADO DE LOS MODELOS

4.1. ESCANEADO DE MODELOS

Tras la obtención de los veinticuatro modelos de escayola, se procedió al escaneado de cada uno de los mismos mediante un escáner 3D (Zimmer Zfx™ Evolution, Zimmer Biomet, Warsaw, Indiana, EEUU). Una vez obtenidos los modelos estereolitográficos (STL) de cada mandíbula, los archivos fueron importados a un programa de análisis de imágenes (SMOP, Swissmeda Software, Swissmeda AG, Zúrich, Suiza). Tras la selección de unos puntos de referencia estables (cúspides de dientes presentes en los tres modelos de análisis), se realizó la superposición de los modelos de estudio gracias a una serie de algoritmos matemáticos del programa. En ausencia de un ajuste perfecto entre los modelos de estudio, se realizó una superposición manual de los mismos hasta alcanzar un ajuste adecuado.

Para el estudio de la dinámica de los cambios de los tejidos regenerados se realizaron comparaciones entre el modelo de estudio basal y el modelo final. Para el grupo de cicatrización 4 semanas, el modelo basal fue considerado el tomado en la semana 16 y para el grupo 12 semanas fue el tomado a la semana 8. Para ambos grupos el modelo final fue el de la semana 20 (sacrificio). La medición del cambio de los tejidos blandos fue medida substrayendo los valores basales a los obtenidos al final del estudio.

4.2. MEDICIONES LINEALES: PERFILOMETRÍA HORIZONTAL

En el programa SMOP, se realizó un corte longitudinal en sentido vestíbulo-lingual en la porción central de cada defecto estudiado, obteniéndose un corte transversal de la sección correspondiente en cada uno de los modelos. La imagen del corte resultante fue trasferida a un software para la medición de los cambios lineales producidos tras la regeneración (OLYMPUS® cellSens Dimension Desktop 1.14). En el corte resultante fue dibujada una línea recta en el centro de la cresta correspondiente al eje axial del diente extraído.

Para la medición de los cambios horizontales, fueron dibujadas unas líneas perpendiculares a la línea que representaba el eje del diente, a 1-2-3-4-5-6 mm apicalmente a la parte más coronal del margen gingival del modelo basal, hasta el punto de máximo contorno vestibular del área

regenerada; y se midió la longitud de cada una de ellas. Una vez obtenidos los valores en milímetros, se midió el cambio lineal restando el valor obtenido a nivel de cada altura del defecto regenerado, al valor basal del mismo defecto. Esta operación fue realizada para cada defecto en los dos tiempos de cicatrización (12 y 4 semanas) respecto al modelo basal.

4.3. MEDICIONES VOLUMÉTRICAS

Una vez superpuestos los modelos en el programa SMOP, en la misma sección utilizada para el análisis lineal (perfilométrico) de cada defecto regenerado, se seleccionó un área de interés para evaluar el cambio de volumen entre las diferentes visitas. El área de interés sirvió como referencia para garantizar la evaluación de los cambios volumétricos en la misma superficie para cada defecto, en diferentes momentos. El área a estudiar fue, en casi la totalidad de los casos, de forma trapezoidal, con una base inferior de 17 mm y una superior de 14 mm. Para garantizar una estandarización del área de los defectos, se estableció una desviación estándar máxima de 5 mm².

5. VARIABLES DEL ESTUDIO

5.1. VARIABLES INDEPENDIENTES

Las variables independientes del estudio son representadas por las combinaciones de materiales (Test, Control + y Control -).

5.2. VARIABLES DEPENDIENTES

- Variable primaria: El cambio lineal en sentido horizontal expresando en milímetros, producido en la zona vestibular de máximo contorno de cada defecto tras la ROG en el centro del defecto.

- Variables secundarias:

1. Los valores de la volumetría, representados por:
 - a) El área del área de interés del defecto expresado en mm².
 - b) El volumen del área del defecto tras la ROG expresado en mm³.
2. La presencia de eventuales exposiciones de la membrana durante el periodo de estudio.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.

Para la realización de la estadística descriptiva y analítica fue empleado el software SPSS® *Statistics* V20 (IBM®, Armonk, EEUU). Antes de la recogida de los datos, fue establecido el grado de significación estadístico con una $p < 0,05$.

Para las variables resultado de tipo cuantitativo fueron calculados la media y la desviación estándar.

Fue calculada una distribución de frecuencias para la variable resultado “exposición de la membrana”.

Para el estudio de la perfilometría de los tejidos blandos se procedió a medir la media del cambio desde basal hasta el final del estudio para los grupos Test, Control + y Control - , a las 4 y 12 semanas.

El análisis de la volumetría incluyó el estudio del área de interés seleccionada por cada defecto objeto de estudio y la medición del volumen regenerado en la misma área tras la ROG en los dos momentos de estudio (4 y 12 semanas).

ESTADÍSTICA INFERENCIAL.

La normalidad de la distribución se analizó mediante el test de Shapiro-Wilk.

Para evaluar si existían diferencias significativas entre las medias de cada grupo (intergrupo) en cada visita, se usó el análisis de la varianza ANOVA de un factor (con corrección de Bonferroni). Y para comparar la variable cambio entre las visitas basal - 4 semanas y basal - 12 semanas (análisis intragrupo) se usó la t de student para muestras pareadas.

La unidad de análisis fue el defecto óseo.

RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA. TABLA 1, 2, 3.

Fue reclutada una muestra total de 8 perros, todas hembras. La media del peso (desviación estándar) de la muestra fue de 11.31 kg (0.65) existiendo un rango de 2 kg entre el perro con el peso menor (10 kg) y el con el peso mayor (12 kg). **Tabla 1.**

Durante todo el estudio, los animales no experimentaron ninguna complicación intra ni postoperatoria local o sistémica; y todas las áreas tratadas cicatrizaron adecuadamente sin evidencia de exposiciones de las membranas, por lo que no se realizó ningún análisis estadístico sobre la variable “exposición de la membrana”.

Debido a la mala calidad del vaciado y a la imposibilidad de obtener un escaneado adecuado y un alineamiento preciso en determinadas áreas, se excluyeron del análisis final tres defectos (6,6% sobre el total) pertenecientes al grupo de cicatrización 12 semanas (1 del grupo Test y 2 del grupo Control +).

Se analizaron los datos de 45 defectos: 24 defectos en la cicatrización de las 4 semanas y 21 defectos en la cicatrización de las 12 semanas.

De los 45 defectos totales, 15 pertenecían al grupo Test, 15 al Control + y 14 al Control -.

Los resultados relativos al análisis descriptivo de la perfilometría son reportados en las tablas 2 y 3.

Los defectos basales del grupo de estudio 4 semanas presentaron unas anchuras horizontales medias (desviación estándar) comprendidas entre 3.05 mm (0.24) y 4.91 mm (1.08) no existiendo diferencias estadísticamente significativas a las seis alturas estudiadas (**Tabla 2**). En el grupo de estudio 12 semanas, los defectos horizontales basales presentaron anchuras horizontales entre 2.88 mm (0.50) y 5.27 mm (1.16) no existiendo diferencias dentro de cada grupo estratificando por la altura estudiada (**Tabla 3**).

2. ANÁLISIS PERFILOMÉTRICO

2.1. ANÁLISIS INTRAGRUPO. TABLA 4, 5.

Basal - 4 semanas de cicatrización. Tabla 4

En el análisis del grupo Test, se pudo observar una media (desviación estándar) del cambio lineal en sentido horizontal para los defectos óseos entre un valor mínimo de 1.65 mm (0.66) y uno máximo de 2.89 mm (0.93).

En el grupo Control +, el cambio lineal osciló entre 1.49 mm (0.38) y 3.69 mm (1.11); y para el grupo Control -, el cambio resultó entre 1.09 mm (0.72) y 1.42 mm (0.63).

El análisis relativo al cambio lineal de la anchura de la cresta en las áreas regeneradas demostró que en los tres grupos de estudio hubo una ganancia positiva a nivel de todos los milímetros estudiados, alcanzando en todos los casos una significación estadística ($p < 0.05$) dentro del mismo grupo.

Basal - 12 semanas de cicatrización. Tabla 5

En el análisis del grupo Test, se produjo un cambio lineal medio entre un valor mínimo de 1.79 mm (1.17) y uno máximo de 2.62 mm (1.40).

En el grupo Control +, el cambio lineal osciló entre 1.05 mm (0.69) y 2.10 mm (0.95); y para el grupo Control -, el cambio resultó entre 0.95 mm (1.04) y 1.29 mm (0.84).

El análisis relativo al cambio lineal de la anchura de la cresta en las áreas regeneradas demostró que en los tres grupos de estudio hubo una ganancia positiva a nivel de todas las alturas estudiadas alcanzando en todos los casos una significación estadística ($p < 0.05$) dentro del mismo grupo, menos a la altura de 6 mm y de 5 mm para el grupo Control + ($p = 0.053$) y Control - ($p = 0.051$).

2.2. ANÁLISIS INTERGRUPO. 4 SEMANAS DE CICATRIZACIÓN. TABLA 6

1 milímetro

La ganancia en anchura tras la regeneración en los grupos Test, Control + y Control - a 1 mm desde el margen gingival fue, respectivamente, de 1.65 mm (0.66), 1.49 mm (0.38) y 1.19 mm (0.75). Tanto el grupo Test como el grupo Control + obtuvieron diferencias superiores [0.45mm; IC 95% (-0.35; 1.26); $p = 0.47$] y [0.29 mm; IC 95% (-0.96; 0.65); $p = 1.00$], respectivamente respecto al Control -; estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. El grupo Test obtuvo una mayor ganancia horizontal respecto al grupo Control + [0.15 mm; IC 95% (-0.65; 0.96); $p = 1.00$], sin ser estadísticamente significativa.

2 milímetros

La ganancia en anchura tras la regeneración en los grupos Test, Control + y Control - a 2 mm desde el margen gingival fue, respectivamente, de 2.03 mm (0.66), 1.80 mm (0.66) y 1.10 mm (0.71) (**tabla 1**).

Tanto el grupo Test como el grupo Control + obtuvieron resultados superiores [0.92 mm; IC 95% (0.04; 1.81); $p = 0.03$] y [0.70 mm; IC 95% (-0.18; 1.59); $p = 0.15$], respectivamente respecto al grupo Control -. Sin embargo, sólo el grupo Test mostró una ganancia estadísticamente significativa respecto al grupo Control -. El grupo Test obtuvo una ganancia superior al Control + [0.22 mm; IC 95% (-0.66; 1.11); $p = 1.00$], sin alcanzar significación estadística.

3 milímetros

La ganancia en anchura tras la regeneración en los grupos Test, Control + y Control - a 3 mm desde el margen gingival fue, respectivamente, de 2.36 mm (0.74), 2.17 mm (0.86) y 1.09 mm (0.72).

Tanto el grupo Test como el grupo Control + obtuvieron una ganancia superior [1.26 mm; IC 95% (0.20; 2.32) ; $p = 0.001$] y [1.07 mm; IC 95% (0.01; 2.13); $p = 0.04$], respectivamente respecto al grupo Control -, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. El grupo Test obtuvo una ganancia superior al grupo C + [0.18 mm; IC 95% (-0.83; 1.21); $p = 1.00$], pero sin significación estadística.

4 milímetros

La ganancia en anchura tras la regeneración en los grupos Test, Control + y Control - a 4 mm desde el margen gingival fue respectivamente de 2.52 mm (0.76), 2.46 mm (1.07) y 1.18 mm (0.63).

Tanto el grupo Test como el Control + resultaron superiores de respectivamente [1.33 mm; IC 95% (0.18; 2.49); $p = 0.02$] y [1.27 mm; IC 95% (0.12; 2.43); $p = 0.02$] respecto al Control -. Las diferencias encontradas entre Test y Control + respecto al Control - son estadísticamente significativas.

El grupo Test resultó ligeramente superior al Control + [0.06 mm; IC 95% (-1.05; 1.17); $p = 1.00$] en términos de ganancia, pero sin alcanzar significación estadística.

5 milímetros

La ganancia en anchura tras la regeneración en los grupos Test, Control + y Control - a 5 mm desde el margen gingival fue respectivamente de 2.59 mm (0.97), 2.98 mm (0.99) y 1.31 mm (0.63).

Tanto el grupo Test como el Control + resultaron superiores de respectivamente [1.28 mm; IC 95% (0.07; 2.49); $p = 0.03$] y de [1.67 mm; IC 95% (0.42; 2.92); $p = 0.007$] respecto al Control - . Las diferencias encontradas entre Test y Control + respecto al Control - son estadísticamente significativas.

El grupo Control + resultó superior al Test de [0.39 mm; IC 95% (-0.81; 1.60); $p = 1.00$] en términos de ganancia, pero sin significación estadística.

6 milímetros

La ganancia en anchura tras la regeneración en los grupos Test, Control + y Control - a 6 mm desde el margen gingival fue respectivamente de 2.89 mm (0.93), 3.69 mm (1.11) y 1.42 mm (0.63).

Tanto el grupo Test como el Control + resultaron superiores respectivamente de [1.47 mm; IC 95% (0.13; 2.81); $p = 0.02$] y de [2.27 mm; IC 95% (0.71; 3.82); $p = 0.04$] respecto al Control - . Las diferencias encontradas entre Test y Control + respecto al Control - son estadísticamente significativas.

El grupo Control + resultó superior al Test de [0.79 mm; IC 95% (-0.70; 2.30); $p = 0.51$] en términos de ganancia, pero sin significación estadística.

2.3. ANÁLISIS INTERGRUPO. 12 SEMANAS DE CICATRIZACIÓN. TABLA 7.

1 milímetro

La ganancia en anchura tras la regeneración en los grupos Test, Control + y Control - a 1 mm desde el margen gingival fue respectivamente de 1.79 mm (1.17), 1.42 mm (0.91) y 1.12 mm (0.64).

Tanto el grupo Test como el Control + resultaron superiores [0.66 mm; IC 95% (-0.59; 1.92); $p = 0.53$] y [0.29 mm; IC 95% (-1.01; 1.61); $p = 1.00$] respectivamente respecto al Control - . Las diferencias encontradas entre Test y Control + respecto al Control - no son estadísticamente significativas.

El grupo Test resultó superior al Control + [0.36 mm; IC 95% (-0.98; 1.72); $p = 1.00$] en términos de ganancia, pero sin significación estadística.

2 milímetros

La ganancia en anchura tras la regeneración en los grupos Test, Control + y Control - a 2 mm desde el margen gingival fue respectivamente de 2.21 mm (1.39), 1.74 mm (0.95) y 1.29 mm (0.84).

Tanto el grupo Test como el Control + resultaron superiores [0.91 mm; IC 95% (-0.56; 2.40); $p = 0.36$] y [0.44 mm; IC 95% (-1.10; 1.99); $p = 1.00$] respectivamente respecto al Control -. Las diferencias encontradas entre Test y Control + respecto al Control - no son estadísticamente significativas.

El grupo Test resultó superior al Control + [0.47 mm; IC 95% (-1.12; 2.06); $p = 1.00$] en términos de ganancia, pero sin significación estadística.

3 milímetros

La ganancia en anchura tras la regeneración en los grupos Test, Control + y Control - a 3 mm desde el margen gingival fue respectivamente de 2.62 mm (1.40), 2.10 mm (0.95) y 1.20 mm (0.90).

Tanto el grupo Test como el Control + resultaron superiores [1.42 mm; IC 95% (-0.09; 2.93); $p = 0.07$] y [0.90 mm; IC 95% (-0.68; 2.48); $p = 0.45$] respectivamente respecto al Control -. Las diferencias encontradas entre Test y Control + respecto al Control - no son estadísticamente significativas.

El grupo Test resultó superior al Control + [0.51 mm; IC 95% (-1.11; 2.14); $p = 1.00$] en términos de ganancia, pero sin significación estadística.

4 milímetros

La ganancia en anchura tras la regeneración en los grupos Test, Control + y Control - a 4 mm desde el margen gingival fue respectivamente de 2.59 mm (1.33), 1.87 mm (0.95) y 0.95 mm (1.04).

Tanto el grupo Test como el Control + resultaron superiores [1.64 mm; IC 95% (0.11; 3.17); $p = 0.03$] y [0.92 mm; IC 95% (-0.67; 2.52); $p = 0.43$] respectivamente respecto al Control -. Las diferencias encontradas entre Test y Control - son estadísticamente significativas.

El grupo Test resultó superior al Control + [0.71 mm; IC 95% (-0.92; 2.36); $p = 0.79$] en términos de ganancia, pero sin significación estadística.

5 milímetros

La ganancia en anchura tras la regeneración en los grupos Test, Control + y Control - a 5 mm desde el margen gingival fue respectivamente de 2.38 mm (1.18), 1.49 mm (0.85) y 1.07 mm (1.34).

Tanto el grupo Test como el Control + resultaron superiores [1.31 mm; IC 95% (-0.55; 3.17); $p = 0.23$] y [0.42 mm; IC 95% (-1.44; 2.28); $p = 1.00$] respectivamente respecto al Control -. Las diferencias encontradas entre Test y Control + respecto al Control - no son estadísticamente significativas.

El grupo Test resultó superior al Control + [0.89 mm; IC 95% (-0.88; 2.66); $p = 0.58$] en términos de ganancia, pero sin significación estadística.

6 milímetros

La ganancia en anchura tras la regeneración en los grupos Test, Control + y Control - a 6 mm desde el margen gingival fue respectivamente de 2.18 mm (1.10), 1.05 (0.69) y 1.21 (1.43).

El grupo Test resultó superior respecto al Control - [0.97 mm; IC 95% (-1.08; 3.02); $p = 0.62$].

El grupo Control + resultó ligeramente inferior respecto al Control - [0.163 mm; IC 95% (-1.88; 2.21); $p = 1.00$].

Las diferencias encontradas no son estadísticamente significativas.

El grupo Test resultó superior al Control + [1.13 mm; IC 95% (-0.80; 3.06); $p = 0.38$] en términos de ganancia, pero sin significación estadística.

2.4. ESTRATIFICACIÓN POR SEGMENTO CORONAL, MEDIO Y APICAL. TABLA 8, 9.

Para este análisis, se clasificaron las alturas estudiadas en tres segmentos: Coronal (1 mm), Medio (3 mm) y Apical (5 mm).

4 semanas de cicatrización. Tabla 8, 9.

En los defectos con cuatro semanas de cicatrización se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.008$) en las ganancias horizontales medias entre los segmentos coronal [1.44 mm (0.62)], medio [1.91 mm (0.93)] y apical [2.31 mm (1.11)]. Pero es la porción apical la que obtiene la mayor ganancia horizontal con respecto a las otras dos porciones, siendo la diferencia de medias estadísticamente significativa cuando es comparada con la porción coronal ($p = 0.006$).

12 semanas de cicatrización. Tabla 8, 10.

En los defectos con doce semanas de cicatrización no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.35$) en las ganancias horizontales medias entre los segmentos coronal [1.43 mm (0.92)], medio [1.93 mm (1.22)] y apical [1.68 mm (1.19)].

El segmento medio fue el que obtuvo una mayor ganancia horizontal, aunque sin diferencias estadísticamente significativas en comparación con los segmentos coronal y apical.

2.5. ANÁLISIS EN FUNCIÓN DE LA POSICIÓN DEL DEFECTO. TABLA 11, 12, 13, 14.

Para este análisis, se clasificaron los defectos según su posición en la hemiarcada correspondiente como caja A (defecto mesial), B (defecto medio o central) y C (defecto distal).

4 semanas de cicatrización. Tabla 11, 13.

A las 4 semanas de cicatrización no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los cambios horizontales entre la caja A, B y C a las varias alturas examinadas. La prueba post-hoc Bonferroni no detectó diferencias estadísticamente significativas en las diferencias de medias entre los grupos Test, Control + y Control -.

12 semanas de cicatrización. Tabla 12, 14.

A las 12 semanas de cicatrización se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.04$) entre las tres cajas a 2 mm de altura del margen gingival, sin embargo la prueba post-hoc no detectó diferencias estadísticamente significativas en la comparación por pares.

3. ANÁLISIS VOLUMÉTRICO

3.1 ANÁLISIS INTERGRUPO: ÁREA.

4 semanas de cicatrización. Tabla 15.

En el análisis descriptivo de las áreas de los defectos del grupo de las 4 semanas de cicatrización se pudo observar que la media era similar entre los grupos Test, Control + y Control - siendo respectivamente 35.33 mm² (1.42), 34.10 mm² (1.42) y 35.03 mm² (1.49), sin que existieran diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupo ($p=0.25$). Los valores mínimos

y máximos de los tres grupos resultaron similares existiendo un rango de entre 3.98 y 4.79 mm² entre los tres grupos.

12 semanas de cicatrización. Tabla 16.

Las medias del área de los defectos del grupo de las 12 semanas de cicatrización también resultaron similares entre los grupos Test, Control + y Control - siendo respectivamente 34.17 mm² (1.44), 34.40 mm² (1.26) y 35.16 mm² (1.81). Los valores mínimos y máximos de los tres grupos resultaron similares existiendo un rango de entre 3.22 y 4.44 mm² entre los tres grupos de estudio.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las medias de las áreas de los tres grupos, considerándose por lo tanto similares también entre si ($p = 0.40$).

3.2. ANÁLISIS INTERGRUPO: VOLUMEN.

4 semanas de cicatrización. Tabla 15.

El análisis de los volúmenes obtenidos tras la ROG resultó en una ganancia superior obtenida en el grupo Control - respecto a los grupos Test y Control +. Debido a una falta de fiabilidad en la representación de los resultados reales se decidió no realizar estadística analítica para determinar si las diferencias encontradas eran estadísticamente significativas.

12 semanas de cicatrización. Tabla 16.

El análisis de los volúmenes obtenidos tras la ROG resultó en una ganancia superior obtenida en los grupos Test y Control + respecto al grupo Control - siendo respectivamente 61.58 mm³ (19.34), 44.08 mm³ (29.54) y 35.79 mm³ (14.19). Los resultados del test de ANOVA demostraron que no habían diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos estudiados ($p = 0.08$).

En el análisis post-hoc, el volumen alcanzado después del periodo de cicatrización de 12 semanas el grupo Test obtuvo una mayor ganancia respecto al Control + [17.5 mm³; IC 95% (-13.48; 48.49); $p = 0.46$] y al Control - [25.79 mm³; IC 95% (-3.03; 54.26); $p = 0.08$]. El grupo Control + obtuvo una ganancia media de volumen superior respecto al Control - [8.29 mm³; IC 95% (-21.79; 38.37); $p = 1.00$]. No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos (tabla 17).

3.3. ANÁLISIS EN FUNCIÓN DE LA POSICIÓN DEL DEFECTO.

3.3.1 Área

4 semanas de cicatrización. Tabla 18.

En el análisis de las área de interés estudiadas estratificando por la posición del defecto (caja A, B y C) no fueron encontradas diferencias estadísticamente significativas entre los tres defectos ($p = 0.83$) midiendo respectivamente 35.04 mm^2 (1.38), 34.57 mm^2 (1.65) y 34.84 mm^2 (1.69).

12 semanas de cicatrización. Tabla 19.

En el grupo 12 semanas de cicatrización no fueron detectadas diferencias estadísticamente significativas entre las áreas de interés estratificando por caja A, B y C ($p = 0.77$) midiendo respectivamente 34.79 mm^2 (1.41), 34.45 mm^2 (1.54) y 34.41 mm^2 (1.82).

3.3.2 Volumen.

12 semanas de cicatrización. Tabla 19.

El análisis volumétrico estratificando por caja A, B y C fue realizado solo para el grupo 12 semanas de cicatrización.

En la prueba ANOVA no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los volúmenes obtenidos tras la ROG en las tres cajas ($p = 0.47$) midiendo respectivamente 55.71 mm^3 (21.16), 43.02 mm^3 (18.28) y 41.54 mm^3 (28.92).

DISCUSIÓN

La presente investigación experimental *in vivo* (modelo animal) evaluó los cambios en los tejidos blandos producidos tras la ROG de defectos óseos crónicos de tipo dehiscencia realizada

simultáneamente a la colocación de implantes dentales osteointegrados, mediante dos tipos de membranas reabsorbibles diferentes.

Los resultados perfilométricos de la presente investigación sugieren que el uso de un injerto xenogénico en partículas en combinación con una membrana reabsorbible colágena o sintética, producen unas ganancias a nivel de los tejidos blandos superiores respecto a la colocación de una membrana sintética sin biomaterial.

En el análisis perfilométrico intergrupo, en el grupo Test y el Control +, se observaron unas ganancias horizontales tras 4 y 12 semanas de cicatrización superiores al Control -, aunque éstas fueron estadísticamente significativas solamente a las 4 semanas de estudio. Sin embargo, en ninguna ocasión el Control - resultó superior al Test y Control +, independientemente del grado de significación estadístico alcanzado.

Este hallazgo sugiere la necesidad de la colocación de un biomaterial en defectos óseos horizontales no contentivos.

Resultados similares han sido obtenidos en otros estudios. Por ejemplo, Sanz Martin y cols. observaron resultados similares en términos de cambios lineales a nivel de los tejidos blandos tras la ROG en defectos crónicos en perro Beagle sin la colocación simultánea de implantes dentales (Sanz-Martin et al., 2017).

En dicha investigación, la colocación de un xenoinjerto bovino con un 10% de colágeno (Bio - Oss Collagen ®) con o sin membrana colágena porcina (BioGide ®) resultó superior en términos de ganancias horizontales de los tejidos blandos respecto al uso de la misma membrana sin el xenoinjerto.

Los resultados de Sanz Martin y cols. fueron apoyados por los hallazgos histológicos publicados en otra investigación de Sanz y cols (Sanz et al., 2017). El uso del biomaterial demostró aumentar la dimensión del área regenerado, especialmente en presencia de defectos de mayor tamaño, debido a la capacidad del xenoinjerto de evitar el hundimiento de la membrana. Sin embargo, en presencia de defectos no contenidos y de tamaño inferior, el biomaterial no aportó ninguna mejoría significativa respecto al uso de una membrana colágena sola.

Siendo los defectos del presente estudio de tipo dehiscencia y no contentivos parece razonable suponer que las diferencias encontradas en las ganancias horizontales entre el grupo Test y Control + respecto al Control - puedan ser debidas a la presencia del biomaterial.

El análisis intragrupo de la presente investigación demostró que las tres combinaciones de materiales examinadas se asociaban a un aumento estadísticamente significativo en la perfilometría horizontal en los periodos de estudio de 4 y 12 semanas de cicatrización respecto al defecto basal medido antes de la regeneración. Estos hallazgos son compatibles con los obtenidos por Sanz Martin que observó una ganancia horizontal en todos los defectos regenerados, aunque en ninguno se llegó a recuperar el mismo perfil horizontal presente antes de extraer los dientes (Sanz-Martin et al., 2017).

Los resultados del presente trabajo indican que el cambio horizontal varió en los tres grupos de estudio dependiendo de la altura analizada desde el margen gingival hacia la zona apical (estratificando por segmentos coronal, medio y apical).

Un hallazgo común para los grupos Test y Control + fue la menor ganancia horizontal observada a nivel coronal en el periodo de 4 semanas de estudio y 12 semanas de estudio, no obstante, en este último tiempo de cicatrización hubo una mayor heterogeneidad entre los grupos. Por otro lado, los defectos de 4 semanas de cicatrización obtuvieron la mayor ganancia horizontal en la porción apical. En cambio, a las 12 semanas de estudio hubo una tendencia diferente, existiendo una mayor ganancia horizontal en el sector medio seguido por el apical y el coronal.

Para determinar las causas de las diferencias observadas entre las 4 y 12 semanas de cicatrización sería necesario analizar las pruebas histológicas, ahora en fase de procesamiento. El análisis perfilométrico de hecho es una herramienta útil para conocer el comportamiento de los tejidos blandos, pero que carece de utilidad para el conocimiento de la dinámica de cicatrización de los tejidos duros (Benic et al., 2015).

La menor ganancia en la zona más coronal y la mayor ganancia en la zona más apical podrían ser debidas a la naturaleza de las membranas incluidas en el estudio. Al ser las dos de tipo reabsorbible, poseen menor capacidad de contención del material respecto a las membranas no reabsorbibles, empleadas también en regeneración ósea de tipo vertical (Benic and Hämmerle, 2014).

Resultados similares fueron observados en una publicación reciente de Jung y cols. (Jung et al., 2017). En un diseño experimental en perros Beagle similar al presente, los defectos crónicos de tipo dehiscencia fueron regenerados simultáneamente a la colocación de implantes. En el análisis histológico los defectos regenerados con BioGide® y Bio - Oss® experimentaron tras 8 semanas

un desplazamiento apical de la mayoría de las partículas de biomaterial. En un implante se detectó el Bio - Oss ® en contacto con las espiras más coronales del mismo.

De igual manera, la naturaleza de la membrana podría haber influido en las diferencias observadas entre el grupo Control + y Test ya que en nuestro estudio se pudo observar, a las 4 semanas, que el grupo Control + obtenía una mayor ganancia horizontal a nivel apical respecto al grupo Test. Aunque en ausencia de pruebas histológicas no se puede determinar el tipo de cicatrización ocurrido a ese nivel. Sin embargo, no resulta razonable que este hallazgo sea debido a una mayor neoformación ósea en la zona apical, sino que al tener la membrana BioGide ® poca rigidez y rápida degradación, lo más probable es que haya ocurrido un desplazamiento apical del sustituto óseo que podría ser debido a las diferencias en la dinámica de degradación de cada una de las membranas.

La membrana BioGide ® empleada en el Control + está compuesta por una doble capa colágena de tipo I y III de origen porcino. Es un tipo de membrana “*no cross linked*”, es decir que no es reticulada, y clínicamente esta característica se traduce en una menor resistencia al hundimiento, una manipulación más fácil por parte del operador, un bajo número de complicaciones biológicas como la exposición o la infección y una degradación más rápida. En investigaciones experimentales *in vivo* se ha demostrado que la membrana BioGide® a partir de la segunda semana de su implantación experimenta una rápida disminución en su espesor hasta ser completamente reabsorbida entre la sexta y la octava semana (Schwarz et al., 2006), (Schwarz et al., 2008). Herten en 2009 observó una casi completa degradación de la membrana BioGide® a la cuarta semana de su aplicación que corresponde con uno de los periodos de cicatrización examinados en la presente investigación (Herten et al., 2009).

La membrana GUIDOR® usada como Test es de origen sintético y está compuesta por ácido poliláctico ablandado con un éster de ácido cítrico y, al igual que la BioGide® presenta una estructura bicapa. Su eficacia en la ROG ha sido demostrada simultáneamente a la colocación de implantes de titanio ha sido demostrada en casos clínicos (Lundgren et al., 1994) y en estudios experimentales *in vivo*.

En análisis histológicos realizados tras ROG en una investigación experimental (con conejos) Lundgren y cols. demostraron que la membrana permanecía íntegra a las 12 semanas tras la cirugía realizada en combinación con partículas de hueso autólogo (Lundgren et al., 1997).

Las propiedades de las dos membranas podrían explicar las diferencias encontradas a nivel de perfilometría horizontal entre el Test y el Control +.

La tendencia al desplazamiento apical del biomaterial Bio - Oss® en combinación con membranas colágenas ha sido observada en diferentes estudios experimentales y se ha asociado tanto a la poca resistencia a las fuerzas de compresión sobre la membrana como a la ausencia de “pins” que estabilicen el injerto y la membrana (Schwarz et al., 2007), (Mir-Mari et al., 2017).

Al ser la membrana GUIDOR® de tipo reabsorbible, al igual que la membrana BioGide®, ésta puede experimentar un desplazamiento del biomaterial hacia la zona más apical. Sin embargo, su lenta degradación podría reducir el desplazamiento del biomaterial reduciendo las fuerzas ejercidas sobre el mismo y manteniéndolo en su posición, explicando las diferencias entre los dos grupos. Como se ha demostrado en un estudio en animales realizado por Araujo y cols, el mantenimiento del biomaterial Bio - Oss® en su posición permite mantener un volumen estable a lo largo del tiempo, especialmente gracias a la lenta tasa de reabsorción del biomaterial (Araujo et al., 2002).

Sin embargo, los resultados de la presente investigación no tienen ninguna confirmación de análisis histológicos y radiológicos (Microtomografía computarizada). Por lo tanto, estos datos han de interpretarse con suma cautela y considerarse exclusivamente como posibles explicaciones de los hallazgos encontrados.

Es interesante notar que el grupo Test mantuvo un perfil del tejido blando vestibular mayor entre los dos periodos de cicatrización respecto al grupo Control +.

Jung y cols. observaron en muestras histológicas que a las 16 semanas tras el procedimiento de ROG, los defectos regenerados con BioGide® y Bio - Oss ® experimentaban un desplazamiento apical mayor del biomaterial respecto a los defectos regenerados con una membrana colágena reticulada y que ésta última obtenía un volumen de hueso regenerado mayor que el grupo tratado con BioGide® y Bio - Oss® (Jung et al., 2017).

En ausencia de pruebas histológicas no es posible conocer la causa de los resultados de nuestro estudio. Sin embargo, habiéndose empleado en la presente investigación el mismo biomaterial en el grupo Test y Control +, parece razonable asumir que las diferencias encontradas podrían ser debidas al diferente tiempo de degradación que experimentan las dos membranas o más generalmente al diferente comportamiento de las mismas.

En cuanto a la metodología empleada en la presente investigación, se ha demostrado que el modelo de defectos óseos crónicos es eficaz para el estudio de la dinámica de cicatrización tras procedimientos regenerativos en investigación animal (Araujo et al., 2002), (von Arx et al., 2001).

La creación de los defectos estandarizados tras la extracción de las raíces induce una reducción llamativa del reborde alveolar que es compatible con una situación clínica real de edentulismo prolongado. La decisión de adoptar los defectos de tipo crónico como unidad de estudio presenta la ventaja de proporcionar una situación clínica más similar a la real respecto a los defectos de tipo agudo por diferentes razones. Los defectos crónicos por un lado producen una dehiscencia ósea horizontal generalmente de tipo no contentivo que suele representar una situación clínica real tras la colocación de un implante en una cresta ósea atrófica. Los defectos de tipo agudo en cambio proporcionan una estabilidad mayor para el biomaterial y ofrecen un mayor potencial osteogénico debido a las reacciones biológicas y al mayor aporte sanguíneo tras el procedimiento quirúrgico (Benic et al., 2016).

A pesar de la estandarización de los defectos creados quirúrgicamente, la anatomía de las mandíbulas caninas y el diferente potencial regenerativo implica que el proceso de cicatrización difiera entre los distintos animales y dentro de cada uno. Sanz y cols. detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los tamaños vestíbulo linguales de defectos óseos horizontales de tipo crónico tres meses tras su creación, a pesar de haberlos estandarizados (Sanz et al., 2017).

Para solucionar eventuales variaciones en la extensión entre los defectos crónicos se decidió realizar un análisis perfilométrico y volumétrico estratificando por tipo de defecto (Caja A, B y C) en la que fue determinado que la posición (mesial, central o distal) de la dehiscencia estudiada no influía sobre el resultado final en términos de cambios horizontales y volumétrico en los tejidos blandos tras ROG. Además, la aleatorización por bloques garantizó una distribución homogénea de las combinaciones de materiales estudiados en los defectos.

En el estudio volumétrico ha sido incluida la medición de dos variables: el área de interés y el volumen obtenido tras el procedimiento regenerativo.

Al ser el volumen una medida dependiente del área de interés seleccionado del defecto óseo, la homogeneidad entre estos últimos es un requisito indispensable para lograr unos resultados fiables. Por esta razón se decidió establecer una desviación estándar máxima de 5 mm² entre todos los 45 defectos finalmente incluidos en el estudio.

El análisis estadístico demostró una homogeneidad entre las áreas de interés de los tres grupos de estudio en ambos periodos de cicatrización estudiados (4 y 12 semanas) ($p < 0.05$).

Pero, tras la obtención de los resultados descriptivos del análisis volumétrico para la cicatrización de 4 semanas se decidió no proceder al análisis estadístico intergrupo ya que las mediciones obtenidas no fueron consideradas como representativas del comportamiento real de los materiales de estudio.

De hecho, el grupo Control - obtuvo un cambio del volumen superior respecto al grupo Test y al Control + en el área de interés seleccionado correspondiente al área regenerado. Este resultado no concuerda con los resultados obtenidos en otros estudios en modelo animal (Sanz et al., 2017), (Sanz-Martin et al., 2017), (Strietzel et al., 2006), (Hurzeler et al., 1998).

La ausencia de un biomaterial de injerto que mantenga el espacio por debajo de una membrana reabsorbible provoca su colapso y una consecuente menor regeneración ósea, por lo que no parece razonable que el grupo Control - haya obtenido ganancias volumétricas mayores respecto a los grupos Test y Control +.

Sin embargo, hasta que no sean disponibles los resultados del análisis histológico y radiográfico no será posible explicar con seguridad dichos hallazgos.

Una posible explicación de estos resultados podría ser la migración del biomaterial de un defecto del grupo Test o Control + a uno del grupo Control - .

Sanz y cols. detectaron partículas de Bio - Oss® en defectos óseos tratados solo mediante la colocación de una membrana BioGide®. Según los autores fue debido a la migración del biomaterial desde los defectos adyacentes tratados solo con el biomaterial o en combinación con una membrana, lo que demuestra que la colocación de una membrana sobre un biomaterial no impide la migración del mismo (Sanz et al., 2017). A pesar de esto, en el examen perfilométrico, el desplazamiento del material no influyó sobre los resultados de la perfilometría horizontal en los cuales el grupo tratado solo con membrana resultó inferior. Este resultado concuerda con los resultados de la presente investigación.

La ROG ha sido descrita ser un tratamiento altamente predecible a largo plazo y la combinación de membranas colágenas y de xenoinjertos de origen bovino se considera actualmente el *gold estándar* (Sanz-Sanchez et al., 2015).

Sin embargo, hasta la fecha de hoy, los parámetros que han sido mayormente valorados para definir el éxito de la ROG han sido la supervivencia de los implantes y la salud de los tejidos

periimplantarios. Debido a la importancia de la estética en implantes, se ha empezado en los últimos años a valorar el comportamiento que experimentan los tejidos blandos tras ROG.

Se han propuesto distintos métodos para evaluar la estética de los tejidos blandos y el comportamiento de los biomateriales empleados en la ROG y hoy en día el uso de los escáneres ópticos se considera el más fiable debido a la mayor precisión de las mediciones, al estudio tridimensional de los tejidos y a la objetividad de los resultados (Benic et al., 2015).

El estudio volumétrico digital tiene unas ventajas frente a los estudios histológicos siendo un método poco invasivo y de alta precisión que permite estudiar cambios en diferentes momentos de estudio, sin embargo su mayor desventaja es que no permite conocer el comportamiento de los tejidos duros. Por esta razón, el estudio volumétrico digital se debe considerar como un examen complementario al estudio histológico (que sigue siendo el examen más importante, en los modelos experimentales) y al estudio radiológico en los ensayos clínicos en los que, por razones éticas, suele quedar descartado el análisis histológico.

El estudio de los cambios en los tejidos blandos ha sido empleado en ensayos clínicos recientes y ha demostrado ser una herramienta útil para el estudio a medio y largo plazo del cambio en los tejidos blandos tras ROG (Benic et al., 2017), (Schneider et al., 2011), (Sanz Martin et al., 2016), (Bienz et al., 2017).

En estos estudios, la ROG se asocia con un aumento en el contorneado de los tejidos blandos, resultado que concuerda con los hallazgos de la presente investigación. Sin embargo, no es posible hacer comparaciones debido a las distintas naturalezas de los estudios, a las combinaciones de biomateriales diferentes y al diferente tiempo de seguimiento.

Entre las limitaciones de la presente investigación cabe destacar, la no inclusión en el análisis inferencial de los datos volumétricos relativos al tiempo de estudio de 4 semanas, el tamaño reducido de la muestra y sobretodo la falta de datos histológico y radiográficos que puedan explicar más exhaustivamente los resultados encontrados. Entre los aspectos mejorables de la metodología cabe destacar la toma de impresión, que en futuras investigaciones podría realizarse de forma digital, disminuyendo así riesgo de errores. Además, la imposibilidad de poder trasladar los resultados a la práctica clínica en humanos y la ausencia de confirmación de los resultados mediante histología obliga a considerar los resultados con suma cautela.

Para el mejor conocimiento del comportamiento de las distintas combinaciones de biomateriales en la ROG, en modelos animales, se consideran necesarios más estudios experimentales que incluyan estudios histológicos, radiográficos y volumétricos.

El estudio tridimensional del cambio de los tejidos blandos es una herramienta útil que, tanto en ensayos clínicos como en estudios experimentales, complementa la información acerca de la eficacia de la ROG, siempre que se acompañe por datos histológicos, que al día de hoy siguen siendo considerados como la prueba *gold estándar*, especialmente en investigaciones experimentales *in vivo*.

CONCLUSIONES

A pesar de las limitaciones del presente estudio se puede concluir que:

- Todas las combinaciones de materiales empleadas en este estudio produjeron un aumento estadísticamente significativo en la perfilometría horizontal tras la regeneración ósea guiada, desde el periodo de estudio basal hasta las 4 semanas y 12 semanas de estudio.
- Los grupos Test y Control + resultaron en una ganancia horizontal superior respecto al Control - para ambos tiempos de cicatrización, siendo las diferencias encontradas estadísticamente significativas sólo para los defectos con 4 semanas de cicatrización.
- El grupo Test resultó superior en la ganancia horizontal respecto al Control + en ambos tiempos de cicatrización, sin embargo, no se observó significación estadística.
- En el análisis volumétrico relativo al grupo 12 semanas de estudio, el grupo Test obtuvo una mayor ganancia volumétrica, seguido por el Control + y finalmente el Control -, sin embargo no se observó significación estadística.
- A pesar de sus ventajas, la tecnología 3D sigue necesitando de análisis histológicos y radiológicos para confirmar los hallazgos encontrados.

ANEXOS

TABLAS

Tabla 1. Análisis descriptivo del peso de la muestra inicial.

N	Peso (M) en kg	DE	Mínimo	Máximo
8	11.31	0.65	10	12

PERFILOMETRÍA

Tabla 2. Situación basal de los defectos de 4 semanas de cicatrización. Perfilometría.

Mm	Grupo	n	Media	DE	Diferencia de medias	IC 95%		p
						L. inf.	L. sup.	
1	T	8	3.23	0.62	0.18 *	-0.46	0.81	1.000
	C +	8	3.05	0.24	-0.07 †	-0.71	0.56	1.000
	C -	8	3.12	0.53	0.10 §	-0.54	0.74	1.000
2	T	8	3.36	0.72	-0.004*	-0.75	0.74	1.000
	C +	8	3.37	0.23	-0.36 †	-1.11	0.38	0.646
	C -	8	3.73	0.64	-0.37 §	-1.12	0.37	0.633
3	T	8	3.45	0.67	-0.08 *	-0.87	0.70	1.000
	C +	8	3.54	0.37	-0.46 †	-1.28	0.35	0.472
	C -	7	4.00	0.72	-0.54 §	-1.36	0.27	0.289
4	T	8	3.76	0.67	-0.12 *	-1.10	0.85	1.000
	C +	8	3.89	0.74	-0.48 †	-1.50	0.53	0.687
	C -	7	4.37	0.84	-0.60 §	-1.62	0.40	0.402
5	T	8	4.15	0.93	-0.02 *	-1.22	1.17	1.000
	C +	7	4.18	0.74	-0.53 †	-1.77	0.69	0.799
	C -	7	4.72	0.92	-0.56 §	-1.76	0.63	0.692
6	T	7	4.26	0.70	0.07 *	-1.33	1.47	1.000
	C +	4	4.18	0.48	-0.72 †	-2.17	0.72	0.585
	C -	6	4.91	1.08	-0.65 §	-1.89	0.59	0.531

n: tamaño muestral; **DE:** desviación estándar; **IC 95%:** intervalo de confianza al 95%.

*** Test vs Control + ; † Control + vs Control - ; § Test vs Control -**

Tabla 3. Situación basal de los defectos del grupo 12 semanas de cicatrización. Perfilometría.

Mm	Grupo	n	Media	DE	Diferencia de medias	IC 95%		p
						L. inf	L. sup	
1	T	7	2.88	0.50	-0.39*	-0.99	0.21	0.319
	C +	6	3.27	0.40	0.23 †	-0.35	0.81	0.947
	C -	8	3.04	0.31	-0.16 §	-0.72	0.40	1.000
2	T	7	2.93	0.57	-0.38*	-1.01	0.23	0.355
	C +	6	3.32	0.14	0.22 †	-0.38	0.83	1.000
	C -	8	3.10	0.41	-0.16 §	-0.75	0.41	1.000
3	T	7	2.96	0.51	-0.34*	-1.16	0.48	0.856
	C +	6	3.30	0.56	-0.05 †	-0.85	0.74	1.000
	C -	8	3.35	0.59	-0.39 §	-1.16	0.36	0.563
4	T	7	3.30	0.60	-0.49*	-1.54	0.56	0.695
	C +	6	3.80	0.77	-0.07 †	-1.09	0.95	1.000
	C -	8	3.87	0.76	-0.56 §	-1.54	0.41	0.438
5	T	6	3.57	0.50	-0.87*	-2.08	0.34	0.215
	C +	6	4.44	0.94	0.13 †	-1.13	1.40	1.000
	C -	5	4.30	0.80	-0.73 §	-2.00	0.53	0.417
6	T	5	3.84	0.50	-1.42*	-3.09	0.24	0.104
	C +	5	5.27	1.16	0.65 †	-1.11	2.42	0.964
	C -	4	4.62	1.02	-0.77 §	-2.54	0.99	0.728
n: tamaño muestral; DE: desviación estándar; IC 95%: intervalo de confianza al 95%. * Test vs Control + ; † Control + vs Control - ; § Test vs Control -								

Tabla 4: Análisis perfilométrico intragrupo. Grupo 4 semanas. Todos los datos descriptivos son reportados en milímetros.							
Grupo	Mm	Bsl 4 sem.	Post ROG 4 sem.	Cambio Bsl-Post ROG 4 sem.	IC 95%		p
					L. inf	L. sup	
T	1	3.23 (0.62)	4.88 (0.72)	1.65 (0.66)	1.19	2.10	* 0.0001
	2	3.36 (0.72)	5.39 (0.63)	2.03 (0.66)	1.52	2.53	* 0.0001
	3	3.45 (0.67)	5.82 (0.68)	2.36 (0.74)	1.78	2.94	* 0.0001
	4	3.76 (0.67)	6.28 (0.68)	2.52 (0.76)	1.89	3.15	* 0.0001
	5	4.15 (0.93)	6.75 (0.72)	2.59 (0.97)	1.93	3.25	* 0.0001
	6	4.26 (0.7)	7.15 (0.69)	2.89 (0.93)	2.17	3.61	* 0.0001
C+	1	3.05 (0.24)	4.54 (0.34)	1.49 (0.38)	1.03	1.95	* 0.0001
	2	3.37 (0.23)	5.17 (0.70)	1.80 (0.66)	1.30	2.30	* 0.0001
	3	3.54 (0.37)	5.71 (0.93)	2.17 (0.86)	1.59	2.75	* 0.0001
	4	3.89 (0.74)	6.35 (1.09)	2.46 (1.07)	1.83	3.09	* 0.0001
	5	4.18 (0.74)	7.17 (1.35)	2.98 (0.99)	2.28	3.69	* 0.0001
	6	4.18 (0.48)	7.88 (1.42)	3.69 (1.11)	2.74	4.64	* 0.0001
C-	1	3.12 (0.53)	4.32 (0.81)	1.19 (0.75)	0.73	1.65	* 0.0001
	2	3.73 (0.64)	4.84 (0.73)	1.10 (0.71)	0.60	1.60	* 0.0001
	3	4.0 (0.72)	5.10 (0.94)	1.09 (0.72)	0.48	1.71	* 0.001
	4	4.37 (0.84)	5.56 (1.01)	1.18 (0.63)	0.51	1.86	* 0.001
	5	4.72 (0.92)	6.03 (1.10)	1.31 (0.63)	0.60	2.01	* 0.001
	6	4.91 (1.08)	6.33 (0.93)	1.42 (0.63)	0.64	2.19	* 0.002
Bsl: basal; ROG: regeneración ósea guiada; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; L. Inf: límite inferior; L. sup: límite superior; *: estadísticamente significativo.							

Tabla 5: Análisis perfilométrico intragrupo. Grupo 12 semanas. Todos los datos descriptivos son reportados en milímetros.							
Grupo	Mm	Bsl 12 sem.	Post ROG 12 sem.	Cambio Bsl-Post ROG 12 sem.	IC. 95%		p
					L. inf.	L. sup.	
T	1	2.88 (0.50)	4.67 (0.86)	1.79 (1.17)	1.05	2.52	*0.0001
	2	2.93 (0.57)	5.15 (1.00)	2.21 (1.39)	1.35	3.07	* 0.0001
	3	2.96 (0.51)	5.58 (1.16)	2.62 (1.40)	1.74	3.50	* 0.0001
	4	3.30 (0.60)	5.90 (1.26)	2.59 (1.33)	1.70	3.48	* 0.0001
	5	3.57 (0.50)	5.96 (1.07)	2.38 (1.18)	1.39	3.38	* 0.0001
	6	3.84 (0.50)	6.03 (0.91)	2.18 (1.10)	1.11	3.25	* 0.001
C+	1	3.27 (0.40)	4.69 (0.86)	1.42 (0.91)	0.63	2.21	* 0.001
	2	3.32 (0.14)	5.06 (1.03)	1.74 (0.95)	0.80	2.67	* 0.001
	3	3.30 (0.56)	5.41 (1.17)	2.10 (0.95)	1.15	3.05	* 0.0001
	4	3.80 (0.77)	5.67 (1.28)	1.87 (0.94)	0.91	2.83	* 0.001
	5	4.44 (0.94)	5.94 (1.40)	1.49 (0.85)	0.50	2.49	* 0.006
	6	5.27 (1.16)	6.32 (1.59)	1.05 (0.69)	-0.01	2.12	0.053
C-	1	3.04 (0.31)	4.16 (0.78)	1.12 (0.64)	0.43	1.80	* 0.003
	2	3.10 (0.41)	4.39 (1.03)	1.29 (0.84)	0.48	2.10	* 0.003
	3	3.35 (0.59)	4.56 (1.20)	1.20 (0.90)	0.37	2.02	* 0.007
	4	3.87 (0.76)	4.82 (1.31)	0.95 (1.04)	0.11	1.78	* 0.028
	5	4.30 (0.80)	5.38 (1.50)	1.07 (1.34)	-0.008	2.16	0.051
	6	4.62 (1.02)	5.83 (1.53)	1.21 (1.43)	0.021	2.40	* 0.047
Bsl: basal; ROG: regeneración ósea guiada; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; L. Inf: límite inferior; L. sup: límite superior; *: estadísticamente significativo.							

Tabla 6. Análisis perfilométrico intergrupo (ANOVA). Grupo 4 semanas.

Mm	Δ T/C+ (mm)	IC 95%		<i>p</i>	Δ T/C- (mm)	IC 95%		<i>p</i>	Δ C+/C- (mm)	IC 95%		<i>p</i>
		L. inf.	L. sup.			L. inf.	L. sup.			L. inf.	L. sup.	
1	0.15	-0.65	0.96	1.00	0.45	-0.35	1.26	0.47	0.29	-0.50	1.10	1.00
2	0.22	-0.66	1.11	1.00	0.92	0.04	1.81	* 0.03	0.70	-0.18	1.59	0.15
3	0.18	-0.83	1.21	1.00	1.26	0.20	2.32	* 0.01	1.07	0.01	2.13	* 0.04
4	0.06	-1.05	1.17	1.00	1.33	0.18	2.49	* 0.02	1.27	0.12	2.43	* 0.02
5	-0.39	-1.60	0.81	1.00	1.28	0.07	2.49	* 0.03	1.67	0.42	2.92	* 0.007
6	-0.79	-2.30	0.70	0.51	1.47	0.13	2.81	* 0.02	2.27	0.71	3.82	* 0.04

T: Test; C+: control positivo; C-: control negativo; *: estadísticamente significativo (< 0,05); Δ : diferencia; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

Tabla 7. Análisis perfilométrico intergrupo (ANOVA). Grupo 12 semanas.

Mm	Δ T/C+ (mm)	IC 95%		<i>p</i>	Δ T/C- (mm)	IC 95%		<i>p</i>	Δ C+/C- (mm)	IC 95%		<i>p</i>
		L. inf.	L. sup.			L. inf.	L. sup.			L. inf.	L. sup.	
1	0.36	-0.98	1.72	1.00	0.66	-0.59	1.92	0.53	0.29	-1.01	1.61	1.00
2	0.47	-1.12	2.06	1.00	0.91	-0.56	2.40	0.36	0.44	-1.10	1.99	1.00
3	0.51	-1.11	2.14	1.00	1.42	-0.09	2.93	0.07	0.90	-0.68	2.48	0.45
4	0.71	-0.92	2.36	0.79	1.64	0.11	3.17	* 0.03	0.92	-0.67	2.52	0.43
5	0.89	-0.88	2.66	0.58	1.31	-0.55	3.17	0.23	0.42	-1.44	2.28	1.00
6	1.13	-0.80	3.06	0.38	0.97	-1.08	3.02	0.62	-0.163	-2.21	1.88	1.00

T: Test; C+: control positivo; C-: control negativo; *: estadísticamente significativo (< 0,05); Δ : diferencia de medias; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

Tabla 8. Media (desviación estándar) del cambio horizontal, estratificando por el segmento examinado (Apical, Medio, Coronal). Grupo 4 y 12 semanas de cicatrización.

T. de cicatrización	Parámetro	Coronal	Medio	Apical	<i>p</i>
4 sem.	GH	1.44 (0.62)	1.91 (0.93)	2.31 (1.11)	* 0.008
12 sem.	GH	1.43 (0.92)	1.93 (1.22)	1.68 (1.19)	0.35

Sem: semanas; *GH:* ganancia horizontal media; *: estadísticamente significativo (ANOVA)

Tabla 9. Estadística analítica (post-hoc Bonferroni) de la diferencia de medias en ganancia horizontal, estratificando por el segmento examinado (Apical, Medio, Coronal). Grupo 4 semanas.

Parámetro	$\Delta C / M$	IC 95%		<i>p</i>	$\Delta C / A$	IC 95%		<i>p</i>	$\Delta M / A$	IC 95%		<i>p</i>
		L. inf.	L. sup.			L. inf.	L. sup.			L. inf.	L. sup.	
GH	-0.46	-1.11	0.18	0.24	-0.86	-1.51	-0.20	* 0.006	-0.39	-1.05	0.26	0.43

GH: ganancia horizontal media; Δ : diferencia de media; *: estadísticamente significativo (Post-hoc Bonferroni); IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

Tabla 10. Estadística analítica (post-hoc Bonferroni) de la diferencia de medias en ganancia horizontal, estratificando por el segmento examinado (Apical, Medio, Coronal). Grupo 12 semanas.

Parámetro	$\Delta C / M$	IC 95%		<i>p</i>	$\Delta C / A$	IC 95%		<i>p</i>	$\Delta M / A$	IC 95%		<i>p</i>
		L. inf.	L. sup.			L. inf.	L. sup.			L. inf.	L. sup.	
GH (diferencia de medias)	-0.50	-1.35	0.34	0.45	-0.25	-1.15	0.64	1.00	0.24	-0.65	1.14	1.00

GH: ganancia horizontal media; Δ : diferencia de media; *: estadísticamente significativo (Post-hoc Bonferroni); IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

Tabla 11. Media (desviación estándar) del cambio horizontal, estratificando por caja (A,B,C) . Grupo 4 semanas.

Mm	Caja A (mm)	Caja B (mm)	Caja C (mm)	<i>p</i>
1	1.42 (0.49)	1.36 (0.25)	1.55 (0.87)	0.82
2	2.00 (0.31)	1.32 (0.64)	1.60 (0.96)	0.21
3	2.50 (0.67)	1.47 (0.76)	1.83 (1.08)	0.09
4	2.54 (0.82)	1.80 (0.96)	1.99 (1.20)	0.36
5	2.61 (0.99)	1.99 (1.10)	2.36 (1.28)	0.57
6	3.18 (1.19)	2.34 (1.32)	2.51 (1.27)	0.64

A: caja mesial; *B*: caja central; *C*: caja distal; *: estadísticamente significativo (ANOVA)

Tabla 12. Media (desviación estándar) del cambio horizontal, estratificando por caja. Grupo 12 semanas.

Mm	Caja A (mm)	Caja B (mm)	Caja C (mm)	<i>p</i>
1	2.06 (1.04)	1.00 (0.56)	1.23 (0.82)	0.07
2	2.53 (1.11)	1.17 (0.65)	1.47 (1.10)	*0.04
3	2.82 (1.09)	1.48 (0.89)	1.49 (1.26)	0.05
4	2.54 (1.08)	1.47 (1.10)	1.27 (1.40)	0.13
5	1.97 (1.08)	1.60 (1.13)	1.45 (1.65)	0.77
6	1.47 (0.94)	1.68 (1.23)	1.34 (1.37)	0.90

A: caja mesial; *B*: caja central; *C*: caja distal; *: estadísticamente significativo (ANOVA)

Tabla 13. Diferencia entre las media de perfilometría y análisis de influencia de la caja (BONFERRONI). Grupo 4 semanas.

Mm	Δ A-B (mm)	IC 95%		<i>p</i>	Δ A-C (mm)	IC 95%		<i>p</i>	Δ B-C (mm)	IC 95%		<i>p</i>
		L. inf	L. sup			L. inf	L. sup			L. inf	L. sup	
1	0.058	-0.78	0.90	1.00	-0.13	-0.97	0.70	1.00	-0.19	-1.03	0.64	1.00
2	0.67	-0.29	1.64	0.25	0.40	-0.56	1.37	0.88	-0.27	-1.24	0.69	1.00
3	1.03	-0.14	2.20	0.09	0.67	-0.50	1.84	0.45	-0.36	-1.49	0.77	1.00
4	0.73	-0.63	2.11	0.53	0.55	-0.82	1.93	0.91	-0.18	-1.51	1.14	1.00
5	0.62	-0.91	2.16	0.90	0.25	-1.33	1.84	1.00	-0.37	-1.91	1.16	1.00
6	0.84	-1.57	3.25	1.00	0.66	-1.74	3.08	1.00	-0.17	-2.01	1.69	1.00

A: caja mesial; *B*: caja central; *C*: caja distal; Δ : diferencias; * estadísticamente significativo; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

Tabla 14. Diferencia entre las media y análisis de influencia de la caja (BONFERRONI). Grupo 12 semanas.

Mm	Δ A-B (mm)	IC 95%		<i>p</i>	Δ A-C (mm)	IC 95%		<i>p</i>	Δ B-C (mm)	IC 95%		<i>p</i>
		L. inf	L. sup			L. inf	L. sup			L. inf	L. sup	
1	1.06	-0.12	2.24	0.08	0.82	-0.35	2.01	0.24	-0.23	-1.41	0.95	1.00
2	1.35	-0.03	2.73	0.05	1.05	-0.32	2.43	0.17	-0.29	-1.68	1.08	1.00
3	1.33	-0.21	2.88	0.10	1.33	-0.21	2.88	0.10	-0.002	-1.55	1.54	1.00
4	1.07	-0.63	2.77	0.34	1.26	-0.43	2.97	0.19	0.19	-1.51	1.90	1.00
5	0.36	-1.60	2.34	1.00	0.52	-1.54	2.59	1.00	0.15	-1.91	2.22	1.00
6	-0.20	-2.51	2.09	1.00	0.12	-2.17	2.43	1.00	0.33	-1.83	2.51	1.00

A: caja mesial; *B*: caja central; *C*: caja distal; Δ : diferencias; * estadísticamente significativo; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

Tabla 15. Estadística descriptiva y analítica (ANOVA) volumétrica grupo 4 semanas.

Grupo	Área: mm ² (DE)	Val. Min - Val Max (rango)	<i>p</i> (área)	Volumen: mm ³ (DE)	<i>p</i> (volumen)
T	35.33 (1.42)	32.38 - 36.68 (4.30)	0.25	32.89 (15.07)	-
C +	34.10 (1.42)	32.29 - 37.08 (4.79)		33.64 (16.98)	
C -	35.03 (1.49)	32.76 - 36.74 (3.98)		45.35 (28.83)	
Abreviaturas. <i>T</i> : Test; <i>C+</i> : control positivo; <i>C-</i> : control negativo; <i>DE</i> : desviación estándar.					

Tabla 16. Estadística descriptiva y analítica (ANOVA) volumétrica grupo 12 semanas.

Grupo	Área: mm ² (DE)	Val. Min - Val Max (rango)	<i>p</i> (área)	Volumen: mm ³ (DE)	<i>p</i> (volumen)
T	34.17 (1.44)	32.48 - 35.79 (3.31)	0.45	61.58 (19.34)	0.08
C +	34.40 (1.26)	32.94 - 36.16 (3.22)		44.08 (29.54)	
C -	35.16 (1.81)	32.73 - 37.17 (4.44)		35.79 (14.19)	
Abreviaturas. <i>T</i> : Test; <i>C</i> +: control positivo; <i>C</i> -: control negativo; <i>DE</i> : desviación estándar.					

Tabla 17. Análisis volumétrico intergrupo a las 12 semanas (Bonferroni).

Parámetro	Δ T/C + (mm ³)	IC 95%		<i>p</i>	Δ T / C - (mm ³)	IC 95%		<i>p</i>	Δ C + / C - (mm ³)	IC 95%		<i>p</i>
		L. Inf	L. sup			L. inf	L. sup			L. inf	L. sup	
Volumen	17,5	-13.48	48.49	0,46	25,79	-3.03	54.62	0,08	8,29	-21.79	38.37	1.00

Abreviaturas. T: Test; C+: control positivo; C-: control negativo; *: estadísticamente significativo (< 0,05); Δ : diferencia; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

Tabla 18. Media (desviación estándar) del área de interés seleccionado, estratificando por caja (A,B,C). Grupo 4 semanas.				
Parámetro	Caja A (mm)	Caja B (mm)	Caja C (mm)	p
Área (mm ²)	35.04 (1.38)	34.57 (1.65)	34.84 (1.69)	0.83
Abreviaturas. <i>A</i> : caja mesial; <i>B</i> : caja central; <i>C</i> : caja distal; *: estadísticamente significativo (ANOVA)				

Tabla 19. Media (desviación estándar) del área de interes seleccionado y de volumen obtenido tras ROG, estratificando por caja (A,B,C). Grupo 12 semanas.				
Parámetro	Caja A (mm)	Caja B (mm)	Caja C (mm)	p
Área (mm ²)	34.97 (1.41)	34.45 (1.54)	34.41 (1.82)	0.77
Volumen (mm ³)	55.71 (21.16)	43.02 (18.28)	41.54 (28.92)	0.47
Abreviaturas. <i>A</i> : caja mesial; <i>B</i> : caja central; <i>C</i> : caja distal; *: estadísticamente significativo (ANOVA)				

FIGURAS

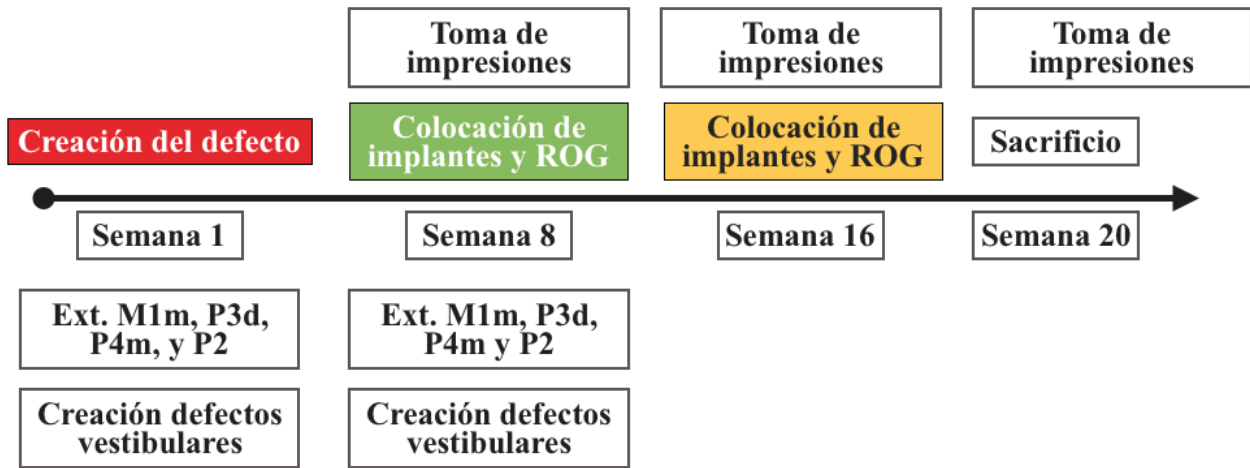


Figura 1. Diseño experimental del estudio.



Figura 2a. Visita 1. Situación inicial preoperatoria.



Figura 2b. Hemisección de segundo, tercero, cuarto premolar y primer molar.

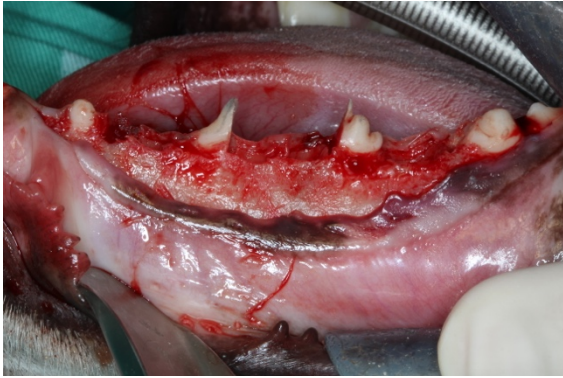


Figura 2c. Extracción de raíces mesiales de primer molar y de cuarto premolar, distal de tercer premolar y mesial y distal de segundo premolar.

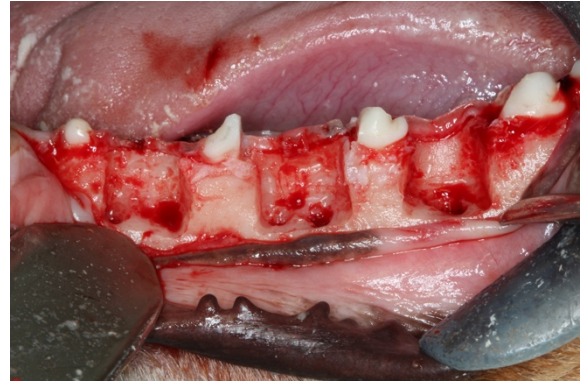


Figura 2d. Creación de los defectos óseos para la inducción de un reborde atrófico.

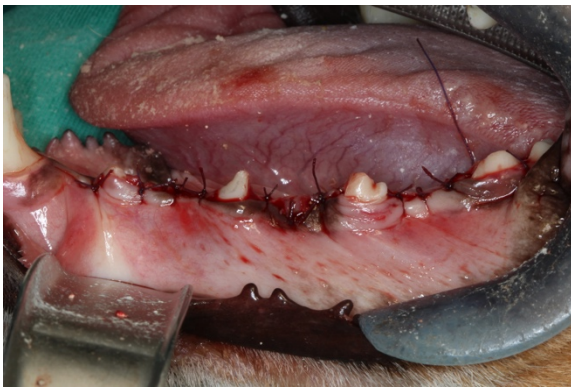


Figura 2e. Cierre primario de la herida quirúrgica con sutura reabsorbible.



Figura 3a. Visita 2. Elevación de colgajo a espesor total.

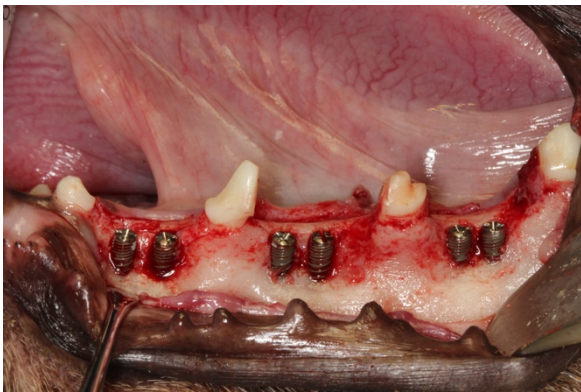


Figura 3b. Colocación de dos implantes (Dentium ® 2.5 x 9 mm) por cada defecto inducido en la visita 1.

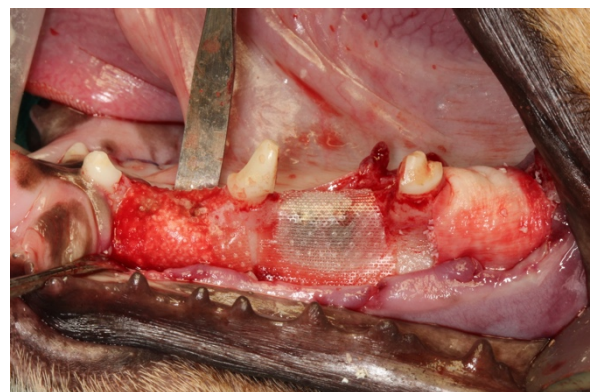


Figura 3c. Regeneración ósea guiada mediante las combinaciones de materiales T, C+ y C- en función de la aleatorización.

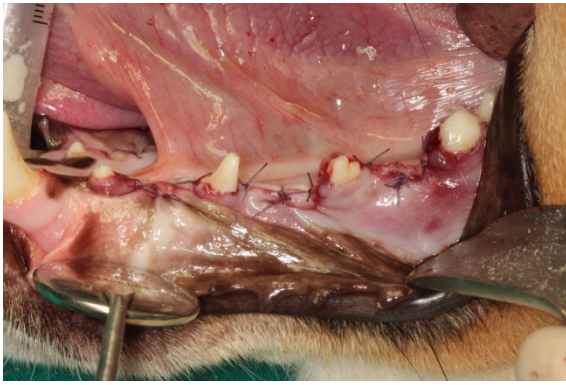


Figura 3d. Cierre primario de la herida quirúrgica con sutura reabsorbible.

BIBLIOGRAFÍA

- Araujo, M. G. & Lindhe, J. (2005) Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol* 32, 212-218. doi:10.1111/j.1600-051X.2005.00642.x.
- Araujo, M. G. & Lindhe, J. (2009) Ridge alterations following tooth extraction with and without flap elevation: an experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 20, 545-549. doi:10.1111/j.1600-0501.2008.01703.x.
- Araujo, M. G., Sonohara, M., Hayacibara, R., Cardaropoli, G. & Lindhe, J. (2002) Lateral ridge augmentation by the use of grafts comprised of autologous bone or a biomaterial. An experiment in the dog. *J Clin Periodontol* 29, 1122-1131.
- Benic, G. I., Elmasry, M. & Hammerle, C. H. (2015) Novel digital imaging techniques to assess the outcome in oral rehabilitation with dental implants: a narrative review. *Clin Oral Implants Res* 26 Suppl 11, 86-96. doi:10.1111/clr.12616.
- Benic, G. I., Ge, Y., Gallucci, G. O., Jung, R. E., Schneider, D. & Hammerle, C. H. (2017) Guided bone regeneration and abutment connection augment the buccal soft tissue contour: 3-year results of a prospective comparative clinical study. *Clin Oral Implants Res* 28, 219-225. doi:10.1111/clr.12786.
- Benic, G. I. & Hämmerle, C. H. F. (2014) Horizontal bone augmentation by means of guided bone regeneration. *Periodontology* 2000 66, 13-40. doi:10.1111/prd.12039.
- Benic, G. I., Thoma, D. S., Muñoz, F., Sanz Martin, I., Jung, R. E. & Hämmerle, C. H. F. (2016) Guided bone regeneration of peri-implant defects with particulated and block xenogenic bone substitutes. *Clinical Oral Implants Research* 27, 567-576. doi:doi:10.1111/clr.12625.
- Bienz, S. P., Jung, R. E., Sapata, V. M., Hammerle, C. H. F., Husler, J. & Thoma, D. S. (2017) Volumetric changes and peri-implant health at implant sites with or without soft tissue grafting in the esthetic zone, a retrospective case-control study with a 5-year follow-up. *Clin Oral Implants Res* 28, 1459-1465. doi:10.1111/clr.13013.
- Carasol, M., Llodra, J. C., Fernández-Meseguer, A., Bravo, M., García-Margallo, M. T., Calvo-Bonacho, E., Sanz, M. & Herrera, D. (2016) Periodontal conditions among employed adults in Spain. *Journal of clinical periodontology* 43, 548-556. doi:doi:10.1111/jcpe.12558.
- Cordaro, L., Amade, D. S. & Cordaro, M. (2002) Clinical results of alveolar ridge augmentation with mandibular block bone grafts in partially edentulous patients prior to implant placement. *Clin Oral Implants Res* 13, 103-111.
- Dahlin, C., Linde, A., Gottlow, J. & Nyman, S. (1988) Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plast Reconstr Surg* 81, 672-676.
- Eke, P. I., Dye, B. A., Wei, L., Thornton-Evans, G. O. & Genco, R. J. (2012) Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res* 91, 914-920. doi:10.1177/0022034512457373.
- Ender, A. & Mehl, A. (2011) Full arch scans: conventional versus digital impressions--an in-vitro study. *Int J Comput Dent* 14, 11-21.
- Herten, M., Jung, R. E., Ferrari, D., Rothamel, D., Golubovic, V., Molenberg, A., Hammerle, C. H., Becker, J. & Schwarz, F. (2009) Biodegradation of different synthetic hydrogels made of polyethylene glycol hydrogel/RGD-peptide modifications: an immunohistochemical study in rats. *Clin Oral Implants Res* 20, 116-125. doi:10.1111/j.1600-0501.2008.01622.x.
- Hurzeler, M. B., Kohal, R. J., Naghshbandi, J., Mota, L. F., Conradt, J., Hutmacher, D. & Caffesse, R. G. (1998) Evaluation of a new bioresorbable barrier to facilitate guided bone regeneration around exposed implant threads. An experimental study in the monkey. *Int J Oral Maxillofac Surg* 27, 315-320.

- Hurzeler, M. B., Quinones, C. R. & Schupbach, P. (1997) Guided bone regeneration around dental implants in the atrophic alveolar ridge using a bioresorbable barrier. An experimental study in the monkey. *Clin Oral Implants Res* 8, 323-331.
- Jung, U. W., Cha, J. K., Vignoletti, F., Nunez, J., Sanz, J. & Sanz, M. (2017) Simultaneous lateral bone augmentation and implant placement using a particulated synthetic bone substitute around chronic peri-implant dehiscence defects in dogs. *J Clin Periodontol* 44, 1172-1180. doi:10.1111/jcpe.12802.
- Kuchler, U. & von Arx, T. (2014) Horizontal ridge augmentation in conjunction with or prior to implant placement in the anterior maxilla: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 29 Suppl, 14-24. doi:10.11607/jomi.2014suppl.g1.1.
- Lundgren, A. K., Lundgren, D., Sennerby, L., Taylor, A., Gottlow, J. & Nyman, S. (1997) Augmentation of skull bone using a bioresorbable barrier supported by autologous bone grafts. An intra-individual study in the rabbit. *Clin Oral Implants Res* 8, 90-95.
- Lundgren, D., Sennerby, L., Falk, H., Friberg, B. & Nyman, S. (1994) The use of a new bioresorbable barrier for guided bone regeneration in connection with implant installation. Case reports. *Clin Oral Implants Res* 5, 177-184.
- Mir-Mari, J., Benic, G. I., Valmaseda-Castellon, E., Hammerle, C. H. F. & Jung, R. E. (2017) Influence of wound closure on the volume stability of particulate and non-particulate GBR materials: an in vitro cone-beam computed tomographic examination. Part II. *Clin Oral Implants Res* 28, 631-639. doi:10.1111/clr.12845.
- Moraschini, V., Poubel, L. d. C., Ferreira, V. & dos Sp Barboza, E. (2015) Evaluation of survival and success rates of dental implants reported in longitudinal studies with a follow-up period of at least 10 years: a systematic review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 44, 377-388.
- Pjetursson, B. E., Zwahlen, M. & Lang, N. P. (2012) Quality of reporting of clinical studies to assess and compare performance of implant-supported restorations. *Journal of clinical periodontology* 39, 139-159.
- Sanz, M., Ferrantino, L., Vignoletti, F., de Sanctis, M. & Berglundh, T. (2017) Guided bone regeneration of non-contained mandibular buccal bone defects using deproteinized bovine bone mineral and a collagen membrane: an experimental in vivo investigation. *Clinical Oral Implants Research* 28, 1466-1476. doi:10.1111/clr.13014.
- Sanz, M. & Vignoletti, F. (2015) Key aspects on the use of bone substitutes for bone regeneration of edentulous ridges. *Dental Materials* 31, 640-647. doi:10.1016/j.dental.2015.03.005.
- Sanz Martin, I., Benic, G. I., Hammerle, C. H. & Thoma, D. S. (2016) Prospective randomized controlled clinical study comparing two dental implant types: volumetric soft tissue changes at 1 year of loading. *Clin Oral Implants Res* 27, 406-411. doi:10.1111/clr.12579.
- Sanz-Martin, I., Ferrantino, L., Vignoletti, F., Nunez, J., Baldini, N., Duvina, M., Alcaraz, J. & Sanz, M. (2017) Contour changes after guided bone regeneration of large non-contained mandibular buccal bone defects using deproteinized bovine bone mineral and a porcine-derived collagen membrane: an experimental in vivo investigation. *Clin Oral Investig*. doi:10.1007/s00784-017-2214-z.
- Sanz-Sanchez, I., Ortiz-Vigon, A., Sanz-Martin, I., Figuero, E. & Sanz, M. (2015) Effectiveness of Lateral Bone Augmentation on the Alveolar Crest Dimension: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Dent Res* 94, 128s-142s. doi:10.1177/0022034515594780.
- Schneider, D., Ender, A., Truninger, T., Leutert, C., Sahrmann, P., Roos, M. & Schmidlin, P. (2014) Comparison between clinical and digital soft tissue measurements. *J Esthet Restor Dent* 26, 191-199. doi:10.1111/jerd.12084.
- Schneider, D., Grunder, U., Ender, A., Hammerle, C. H. & Jung, R. E. (2011) Volume gain and stability of peri-implant tissue following bone and soft tissue augmentation: 1-year results from a prospective cohort study. *Clin Oral Implants Res* 22, 28-37. doi:10.1111/j.1600-0501.2010.01987.x.

- Schropp, L., Wenzel, A., Kostopoulos, L. & Karring, T. (2003) Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 23, 313-323.
- Schwarz, F., Herten, M., Ferrari, D., Wieland, M., Schmitz, L., Engelhardt, E. & Becker, J. (2007) Guided bone regeneration at dehiscence-type defects using biphasic hydroxyapatite + beta tricalcium phosphate (Bone Ceramic) or a collagen-coated natural bone mineral (BioOss Collagen): an immunohistochemical study in dogs. *Int J Oral Maxillofac Surg* 36, 1198-1206. doi:10.1016/j.ijom.2007.07.014.
- Schwarz, F., Rothamel, D., Herten, M., Sager, M. & Becker, J. (2006) Angiogenesis pattern of native and cross-linked collagen membranes: an immunohistochemical study in the rat. *Clin Oral Implants Res* 17, 403-409. doi:10.1111/j.1600-0501.2005.01225.x.
- Schwarz, F., Rothamel, D., Herten, M., Wustefeld, M., Sager, M., Ferrari, D. & Becker, J. (2008) Immunohistochemical characterization of guided bone regeneration at a dehiscence-type defect using different barrier membranes: an experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res* 19, 402-415. doi:10.1111/j.1600-0501.2007.01486.x.
- Strietzel, F. P., Khongkhunthian, P., Khattiya, R., Patchanee, P. & Reichart, P. A. (2006) Healing pattern of bone defects covered by different membrane types--a histologic study in the porcine mandible. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 78, 35-46. doi:10.1002/jbm.b.30452.
- Van der Weijden, F., Dell'Acqua, F. & Slot, D. E. (2009) Alveolar bone dimensional changes of post-extraction sockets in humans: a systematic review. *J Clin Periodontol* 36, 1048-1058. doi:10.1111/j.1600-051X.2009.01482.x.
- Vignoletti, F., Discepoli, N., Muller, A., de Sanctis, M., Munoz, F. & Sanz, M. (2012) Bone modelling at fresh extraction sockets: immediate implant placement versus spontaneous healing: an experimental study in the beagle dog. *J Clin Periodontol* 39, 91-97. doi:10.1111/j.1600-051X.2011.01803.x.
- von Arx, T., Cochran, D. L., Hermann, J. S., Schenk, R. K. & Buser, D. (2001) Lateral ridge augmentation using different bone fillers and barrier membrane application. A histologic and histomorphometric pilot study in the canine mandible. *Clin Oral Implants Res* 12, 260-269.
- Windisch, S. I., Jung, R. E., Sailer, I., Studer, S. P., Ender, A. & Hämmerle, C. H. F. (2007) A new optical method to evaluate three-dimensional volume changes of alveolar contours: a methodological in vitro study. *Clinical Oral Implants Research* 18, 545-551. doi:10.1111/j.1600-0501.2007.01382.x.